

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 6 月 6 日 (06.06.2002)

PCT

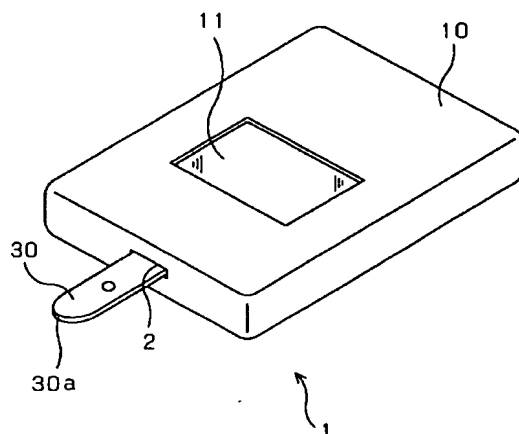
(10) 国際公開番号  
WO 02/44705 A1

- (51) 国際特許分類: G01N 27/327 (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮崎正次 (MIYAZAKI, Shoji) [JP/JP]; 〒791-8032 愛媛県松山市南斎院町1052 Ehime (JP). 徳永博之 (TOKUNAGA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒791-0212 愛媛県温泉郡重信町田窪1348-6 Ehime (JP). 徳野吉宣 (TOKUNO, Yoshinobu) [JP/JP]; 〒791-2103 愛媛県伊予郡砥部町高尾田1191-36 Ehime (JP). 松本和泰 (MATSUMOTO, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒790-0911 愛媛県松山市桑原5-3-26 Ehime (JP). 澤田康彦 (SAWADA, Yasubiko) [JP/JP]; 〒791-0242 愛媛県松山市北梅本町830番地 Ehime (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/10525
- (22) 国際出願日: 2001 年 11 月 30 日 (30.11.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2000-364225  
2000 年 11 月 30 日 (30.11.2000) JP  
特願 2001-357144  
2001 年 11 月 22 日 (22.11.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 松下電器産業株式会社 (MATSUSHITA ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒571-8501 大阪府門真市大字門真1006番地 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): CN, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

[続葉有]

(54) Title: BIOSENSOR, MEASURING INSTRUMENT FOR BIOSENSOR, AND METHOD OF QUANTIFYING SUBSTRATE

(54) 発明の名称: バイオセンサ、バイオセンサ用測定装置及び基質の定量方法



(57) Abstract: A biosensor, a measuring instrument for biosensor, and a method of quantifying a substrate contained in specimen liquid to reduce a measurement error by the biosensor; a biosensor, comprising at least a pair of electrodes formed on an insulation substrate; a measuring instrument, comprising a supporting part for detachably supporting the biosensor, a plurality of connection terminals electrically connected to the electrodes, and a drive power supply for applying a voltage to the electrodes through the connection terminals; wherein the biosensor is inserted into the measuring instrument, either one of the electrodes of the biosensor is connected to first and second connection terminals fitted to the measuring instrument only when the biosensor is inserted into the support part of the measuring instrument in a specified direction and has an electrode structure to allow the first connection terminal to conduct with the second connection terminal when a voltage is applied by the drive power supply.

[続葉有]



添付公開書類：  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

---

(57) 要約:

この発明は、試料液中に含まれる基質を定量するバイオセンサによる測定誤差を減少させるための定量方法を提供する。

バイオセンサは、絶縁基板上に少なくとも一対の電極が形成され、そしてこのバイオセンサを着脱自在に支持する支持部と、当該電極それぞれに電気的に接続される複数の接続端子と、当該接続端子を介して当該電極それぞれに電圧を印加する駆動電源とを有する測定装置に挿入される。バイオセンサの電極のいずれか一つは、バイオセンサが所定の方角で測定装置の支持部に挿入された場合にのみ、測定装置に備えられた第1の接続端子と第2の接続端子とに接続され、そして駆動電源によって電圧を印加されることにより、第1の接続端子と第2の接続端子との間で導通する電極構造を有する。

## 明 細 書

## バイオセンサ、バイオセンサ用測定装置及び基質の定量方法

## 5 技術分野

本発明は、試料液中に含まれる基質を定量するバイオセンサと、このバイオセンサ用測定装置に関するものであり、また特に、バイオセンサによる測定誤差を減少させるための新規な定量方法をも提供するものである。

## 10 背景技術

バイオセンサとは、微生物、酵素、抗体、DNA、RNA等の生物材料の分子認識能を利用し、生物材料を分子識別素子として応用した、試料液中の基質含有量の定量をするセンサである。即ち、生物材料が目的の基質を認識したときに起こる反応、例えば微生物の呼吸による酸素の消費、酵素反応、  
15 発光等、を利用して、試料液中に含まれる基質を定量するのである。そして各種バイオセンサの中でも酵素センサの実用化は進んでおり、例えば、グルコース、乳酸、コレステロール、アミノ酸用のバイオセンサである酵素センサは医療計測や食品工業に利用されている。この酵素センサは、例えば検体  
20 て電子伝達体を還元し、測定装置がその電子伝達体の還元量を電気化学的に計測することにより、検体の定量分析を行うようになっている。

このようなバイオセンサについて様々な形態のものが提案されている。そこで、以下従来のバイオセンサであるバイオセンサZについて説明する。第16図(a)はバイオセンサZの分解斜視図であり、第16図(b)はバイオセンサZの先端に形成された電極部の構成を示す図である。このように構成されたバイオセンサZにおける試料液の基質の定量方法について第16図(b)を参照しつつ説明する。

まず、バイオセンサZを測定装置に挿入し、その測定装置により対電極1103a、測定電極1103b間に一定電圧が印加された状態で、試料液を

試料供給路の入口 1106b に供給する。試料液は毛細管現象により試料供給路の内部に吸引され、その入口 1106b に近い方の対電極 1103a 上を通り、測定電極 1103b に達し、試薬層 1105 の溶解が始まる。この時、測定装置は、対電極 1103a、測定電極 1103b 間に生じる電気的  
5 変化を検知して、定量動作を開始する。このようにして試料液の基質含有量が定量されるのである。

具体的には、試薬層に担持されている酸化還元酵素と電子受容体が試料液に溶解し、試料液中の基質との間で酵素反応が進行し電子受容体が還元される。反応終了後、この還元された電子受容体を電気化学的に酸化し、このとき得られる酸化電流値から試料液中の基質濃度を測定するようになっている。  
10

しかしながら、従来のバイオセンサは、解決が望まれる課題を有している。とりわけ、試薬層 1105 における電気的変化を検知する際、様々な要因が測定装置による測定精度・感度に影響を及ぼすという課題があった。

第 1 に、ユーザによる誤った操作が起因する。例えば、①ユーザが一旦試料液を試料供給路に供給した後、測定装置による定量が完了する前に、更に試料液を追足して供給する、②既に使用済みのバイオセンサを使用した再定量を試みる、③試料液を誤った場所に供給する、④バイオセンサを誤った方向に測定装置に挿入する、⑤試料液を試料供給路の入口にうまく点着することができず、その周囲に試料液が付着してしまうために、試料供給路内に試料液を導けない等、測定精度に影響を及ぼすようなユーザの操作ミス回避  
15 20 させ得る手段が望まれていた。特に高齢者のユーザによる誤操作を回避し得る手段が望ましい。

第 2 に、測定対象物の特性が起因する。例えば、バイオセンサを用いて、人体から摂取された血液中のグルコース濃度を定量する場合、血液の粘度が測定精度に影響を及ぼすことがある。一般的に、血液の粘性の指標としてヘマトクリットが知られている。ヘマトクリットは血液中に占める赤血球の容積の割合（％）である。一般的に、貧血のない人では血液は水分が 50～60％で赤血球が 40～50％を占める。慢性腎不全になり腎性貧血になるとヘマトクリットが下がり、15％を下回る状態になる場合もある。そこで適  
25

切な治療処置を施すには、血液のヘマトクリットの影響を抑え、例えば糖尿病患者においては血液中のグルコース濃度を正確に測定する必要がある。

- 第3に、測定時に及ぼす環境温度の影響が起因する。現在、普及しているバイオセンサ用の測定装置は、ユーザが携帯可能なように小型化が進んでいる。そのため、ユーザが屋外から屋内に移動直後に測定を試みた場合等、測定装置内の温度が安定化される前に測定が開始される場合がある。基質濃度に対応する酸化電流値に急激な温度変化による影響が及び、測定精度が悪くなってしまうことがある。また、ユーザ自身の手等の体温が測定装置に伝導し、体温による温度変化が測定精度に及ぼす影響も懸念されていた。
- 10 以上より、本発明の目的は、ユーザにとって操作が容易であって、測定精度が良好なバイオセンサ、バイオセンサを用いた定量方法及び測定装置を提供することである。

#### 発明の開示

- 15 上記課題を解決するために、本発明の第1の態様によれば、絶縁基板上に少なくとも一対の電極が形成されたバイオセンサを着脱自在に支持する支持部と、当該電極それぞれに電氣的に接続される複数の接続端子と、当該接続端子を介して当該電極それぞれに電圧を印加する駆動電源とを有する測定装置に挿入して、試料液に含まれる基質を定量するためのバイオセンサであって、前記バイオセンサの電極のいずれか一つは、前記バイオセンサが所定の方
- 20 向で測定装置の支持部に挿入された場合にのみ、測定装置に備えられた第1の接続端子と第2の接続端子とに接続され、そして前記駆動電源によって電圧を印加されることにより、前記第1の接続端子と第2の接続端子との間で導通する電極構造を有するようになっている。
- 25 前記絶縁基板上の少なくとも一部に導電性層が形成されており、前記導電性層がスリットによって分割されて前記対電極と測定電極とが、さらには必要に応じ検知電極とが形成されているようにしてもよい。

また、本発明の第2の態様によれば、絶縁基板上に少なくとも一対の電極が形成されたバイオセンサを、着脱自在に支持する支持部と、当該電極それ

それに電氣的に接続される複数の接続端子と、当該接続端子を介して当該電極それぞれに電圧を印加する駆動電源とを有し、当該バイオセンサに供給される試料液に含まれる基質を定量するバイオセンサ用測定装置であつて、前記測定装置は、前記支持部に前記バイオセンサが所定の方向で挿入された場合にのみ、バイオセンサの電極のいずれか一つに接続する第 1 の接続端子と第 2 の接続端子とを備え、前記駆動電源によって第 1 の接続端子、第 2 の接続端子それぞれに電圧を印加して、前記第 1 の接続端子、第 2 の接続端子間が導通するか否かを検知するようになっている。

前記測定装置は、前記第 1 の接続端子、第 2 の接続端子間の導通が検知されない場合、前記バイオセンサが所定の方法に挿入されていないと判別するようにしてもよい。

前記測定装置は、前記バイオセンサが所定の方向に挿入されていないと判別された場合、判定結果を外部に出力する出力部を更に備えるようにしてもよい。

また、本発明の第 3 の態様によれば、絶縁基板上の少なくとも一部に形成された対電極、測定電極及び検知電極を含む電極部、当該電極部に試料液を供給する試料供給路、当該試料供給路を介して供給される試料液と反応する試薬層とを有するバイオセンサを、着脱自在に支持する支持部と、当該電極部に電圧を印加するための接続端子および駆動電源とを有する測定装置に挿入して、当該試料液中に含まれる基質を定量するための基質の定量方法であって、前記バイオセンサが前記測定装置の支持部に挿入された場合、前記対電極および前記測定電極との第 1 の組、前記測定電極あるいは対電極と前記検知電極との第 2 の組それぞれに前記駆動電源によって電圧を印加するようになっている。

25 前記バイオセンサには、試料供給路に沿って、試料供給口から試料の流れる方向に向かって、対電極、測定電極及び検知電極のうち検知電極が最も下流側に形成されており、前記電極部の前記第1の組、第2の組から出力される電流それぞれが所定のしきい値を超えたか否かにより、測定に必要な十分な量の試料液が供給されたか否かを判別するようにしてもよい。

前記第 1 の組からの電流が前記所定のしきい値を超えてから、所定の経過時間内に前記第 2 の組からの電流が所定のしきい値を超えない場合、試料液が不足していると判定するようにしてもよい。

5 試料液が不足していると判定した場合に、その旨を測定装置より外部に出力するようにしてもよい。

前記第 1 の組からの電流が前記所定のしきい値を超えてから、所定の経過時間内に前記第 2 の組からの電流が所定のしきい値を超えない場合、測定者が再度、試料液を追加して供給する作業のために、測定のステップを一時待機するようにしてもよい。

10 本前記バイオセンサの試料供給路には、試料供給口から試料の流れる方向に向かって、対電極、測定電極及び検知電極のうち検知電極が最も下流側に形成されるとともに、前記検知電極より下流側に、試料液の流れを促進するための排気口を備えており、前記第 2 の組からの電流が前記所定のしきい値を、前記第 1 の組よりも先に超えた場合であって、所定の経過時間内に前記第 1 の組からの電流が所定のしきい値を超えないときには、試料液が誤って排気口から吸引されたと判定するようにしてもよい。

前記第 1 の組からの電流が所定のしきい値を超えたことを検知してから、前記第 2 の組からの電流が所定のしきい値を超えるまでの経過時間にしたがって、前記電極部によって検知される電流に対応した基質の定量値を補正する  
20 するようにしてもよい。

前記測定装置は、前記バイオセンサより検知される電流と前記試料液中に含まれる基質の含有量との対応を示す検量データを記憶した記憶部を更に備え、

前記記憶部に記憶された検量データを参照することによって、前記検知される電流に対応した基質の定量値を決定するようにしてもよい。  
25

試料液を試料供給路に供給した後に、試料液と試薬層との反応を、ある時間、培養してから基質を定量するに際して、前記第 1 の組からの電流が所定のしきい値を超えたことを検知してから、前記第 2 の組からの電流が所定のしきい値を超えるまでの経過時間にしたがって、前記培養時間を変化させるようにしても

よい。

前記第1の組、第2の組いずれかで、電圧の印加先を一定時間ごとに切り換えるようにしてもよい。

5 本発明の第4の態様によれば、基質の定量方法であって、測定試料中の基質と特異的に反応する試薬層を有するバイオセンサと、測定試料と前記試薬層の試薬とを反応させた試料から前記測定試料に含まれる基質の量を求める測定装置とを有し、前記測定装置は、前記測定試料液と前記試薬層との反応が進行する際の温度を測定する温度測定部と、温度域ごとに異なる、測定値の補正テーブルを複数個有する温度補正データ記憶部とを備えており、前記  
10 温度測定部によって測定される温度に応じた補正テーブルを選択し、前記基質の測定値に応じた補正值を算出して、補正をするようになっている。

前記バイオセンサは、絶縁基板上の少なくとも一部に形成された対電極、測定電極を含む電極部を有しており、かつ前記測定装置は、前記電極部に電圧を印加して、電極から出力される電流を検知する測定装置としてもよい。

15 本発明の第5の態様によれば、バイオセンサに供給される試料液に含まれる基質を、測定装置によって測定する基質の定量方法であって、前記測定装置は、装置内の温度を測定する温度測定手段を備え、前記基質の測定に先立って得ておいた温度と、前記基質の定量時の温度とから、その温度変化を検出し、この温度変化に基づき、前記基質の測定をするか否かの判定を行うよう  
20 になっている。

基質の測定に先立って得た温度と、前記基質の測定時における温度との温度変化を検出し、その温度変化が所定のしきい値を越える場合には、前記基質の測定を中止するようにしてもよい。

基質の測定に先立つ温度測定は、断続的に行うようにしてもよい。

25 本発明の第6の態様によれば、絶縁基板上の少なくとも一部に形成された対電極、測定電極を含む電極部、当該電極部に供給される試料液と反応する試薬層とを有するバイオセンサと、前記バイオセンサを着脱自在に支持する支持部と当該電極部の各電極に電圧を印加するための接続端子及び駆動電源とを有する測定装置とを用い、当該駆動電源によって前記電極部に電圧を印



加させて出力される電流を検知することによって、当該試料液中に含まれる基質を定量するための基質の定量方法であって、前記測定装置は、前記支持部に支持された前記バイオセンサの電極部に第 1 の電位を第 1 の期間印加し、前記第 1 の期間において前記第 1 の電位を前記電極部に印加した後、前記第 1 の電位を印加することを待機期間の間停止し、前記待機期間の経過後、前記電極部に第 2 の電位を第 2 の期間印加させて出力される電流を測定することにより基質を定量し、前記第 1 の電位は前記第 2 の電位よりも大きくなっている。

この発明の第 7 の態様によれば、2 枚の基板の貼り合わせにより、前記基板間に試料液を採取しうる試料供給路を構成し、その試料供給路には、前記両基板の端部に設けた開口を入口として、前記試料液が導入されるよう構成したバイオセンサであって、前記入口を構成する両基板の端部は、前記バイオセンサの平面視において、互いに異なる位置にあることを特徴としたものである。

15

#### 図面の簡単な説明

第 1 図は、本発明に係るバイオセンサシステムを示す図である。

第 2 図は、本発明の第 1 の実施の形態に係るバイオセンサの分解斜視図である。

20 第 3 図は、同実施の形態に係るスリットの形成有無によるバイオセンサの識別部の組み合わせを示す図である。

第 4 図は、同実施の形態に係るバイオセンサと測定装置の構成を示す図である。

25 第 5 図は、試料液の基質の含有量を定量する際のバイオセンサ及び測定装置の処理の流れを示す図である。

第 6 図は、試料液の基質の含有量を定量する際のバイオセンサ及び測定装置の処理の流れを示す図である。

第 7 図は、試料液の基質の含有量を定量する際のバイオセンサ及び測定装置の処理の流れを示す図である。

第 8 図は、測定された基質量に補正をかける割合を示す補正率と遅れ時間との関係を示す図である。

第 9 図は、予備測定処理のプロファイルを示す図である。

5 第 10 図は、血液の粘性、反応試薬層と血液との反応時間および測定感度の関係を示す図である。

第 11 図は、従来の手法と本予備測定処理とのグルコース濃度 (mg/dl) の測定結果を示す図である。

第 12 図は、検量線データ CA の一例を示す図である。

第 13 図は、温度補正テーブルの一例を示す図である。

10 第 14 図は、測定温度と測定バラツキとの関係を基質濃度ごとに示す図である。

第 15 図は、測定装置において温度変化を示す図である。

第 16 図は、従来のバイオセンサの分解斜視図である。

15 第 17 図は、本発明の第 2 の実施の形態におけるバイオセンサの分解斜視図及び断面図である。

第 18 図は、同バイオセンサの試料供給路を示す拡大平面図である。

第 19 図は、同バイオセンサの他の例を示す分解斜視図及び断面図である。

第 20 図は、同バイオセンサの試料供給路を示す拡大平面図である。

第 21 図は、同バイオセンサの血液吸引試験方法を示す説明図である。

20 第 22 図は、同バイオセンサの血液吸引試験方法の他の例を示す説明図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

25 以下、本発明の実施の形態について図面を参照しながら説明する。尚、ここで示す実施の形態はあくまでも一例であって、必ずしもこの実施の形態に限定されるものではない。

##### (実施の形態 1)

以下、本発明の一実施の形態について図面を参照しながら詳細に説明する。

第 1 図は、本発明の実施の形態に係るバイオセンサシステム 1 を示す。バ

イオセンサシステム1は、バイオセンサ30、バイオセンサ30を着脱自在に装着する測定装置10を有している。バイオセンサ30の先端に位置する試料点着部30aに点着された試料中に含まれる基質の量が測定装置10によって定量されるようになっている。

- 5     測定装置10は、例えば、バイオセンサ30を着脱自在に装着する支持部2、バイオセンサ30の試料点着部30aに点着された試料液中に含まれる基質の定量結果を表示する表示部11を有している。

- 本バイオセンサシステム1を用いて、試料液中の基質含有量を定量するには、まず、ユーザはバイオセンサ30を測定装置10に挿入後、後述するバイオセンサ30の電極に測定装置10によって一定電圧が印加された状態で、  
10     試料液を試料点着部30aに供給する。点着された試料液がバイオセンサ30の内部に吸引されて試薬層の溶解が始まる。測定装置10は、バイオセンサ30の電極間に生じる電気的変化を検知して定量動作を開始するようになっている。

- 15     ここで、本実施の形態に係るバイオセンサシステム1は、とりわけ、試料液として人体の血液、また、基質として、血液に含まれるグルコース、乳酸、コレステロールの含有量を定量することに適している。人体の体液中に含まれる基質の定量は、特定の生理的異常の診断や治療において非常に重要である。特に、糖尿病患者にとって、血液中のグルコース濃度を頻繁に把握  
20     する必要がある。

なお、以下の説明では、人体の血液に含まれるグルコースの定量に関して開示をするが、本実施の形態におけるバイオセンサシステム1を、適切な酵素を選択することによって、乳酸、コレステロールその他基質を定量することも可能である。

- 25     次に、バイオセンサ30を構成する部材について、第2図を用いて説明する。第2図はバイオセンサ30の分解斜視図である。31はポリエチレンテフタレート等からなる絶縁性の基板（以下、単に「基板」とする。）であって、基板31の表面には、例えば金やパラジウムなどの貴金属やカーボン等の電気伝導性物質からなる導電性層が、スクリーン印刷法やスパッタリング

蒸着法によって形成されている。導電性層は基板 3 1 全面または少なくとも一部に形成されていればよい。3 2 は中央部に空気孔 3 3 が設けられた絶縁性の基板であって、切欠部を有するスペーサ 3 4 を基板 3 1 との間に挟み込んで、基板 3 1 と一体に配置される。

- 5     基板 3 1 上には、複数のスリットによって導電性層が分割されて対電極 3 7、測定電極 3 8 及び検知電極 3 9 が形成されている。詳細には、対電極 3 7 上に形成された略円弧状のスリット 4 0、基板 3 1 側面に垂直方向に形成された 4 1 a、4 1 c および基板 3 1 に平行方向に形成されたスリット 4 1 b、4 1 d、4 1 f 並びに V 字型の形状を有するスリット 4 1 e によって導
- 10    電性層が分割されて、対電極 3 7、測定電極 3 8 および検知電極 3 9 が形成されている。なお、各電極は基板 3 1 の少なくとも一部に形成されていればよく、また、測定装置 1 0 と各電極との接続はリード線であってもよい。

- スペーサ 3 4 は基板 3 1 上の対電極 3 7、測定電極 3 8 および検知電極 3 9 を覆うように配置され、スペーサ 3 4 の前縁部中央に設けられた長方形の
- 15    切欠部によって試料供給路 3 5 が形成される。また、3 0 a は試料供給路の入口であり、入口 3 0 a に点着された試料液は、毛細管現象によって略水平方向（図 2 中の矢印 A R 方向）に空気孔 3 3 に向かって吸引される。

- 3 6 はスペーサ 3 4 の切欠部から露出している対電極 3 7、測定電極 3 8 および検知電極 3 9 に、酵素、電子受容体、アミノ酸及び糖アルコール等を
- 20    含有する試薬を塗布することで形成された試薬層である。

- ここで、酵素としては、グルコースオキシターゼ、ラクテートオキシターゼ、コレステロールオキシターゼ、コレステロールエステラーゼ、ウリカーゼ、アスコルビン酸オキシターゼ、ビリルビンオキシターゼ、グルコースデヒドロゲナーゼ、ラクテートデヒドロゲナーゼ、ラクテートデヒドロゲナー
- 25    ゼなどを用いることができる。

      電子受容体としては、フェリシアン化カリウムが好ましいが、フェリシアン化カリウム以外にも p-ベンゾキノン及びその誘導体、フェナジンメトルサルフェート、メチレンブルー、フェロセン及びその誘導体などを用いることができる。

本実施の形態に係るバイオセンサシステム 1 の場合、人体の血液中のグルコース濃度を測定するため、試薬層 3 6 に担持されている酸化還元酵素としてグルコースオキシターゼが、電子受容体としてフェリシアン化カリウムが用いられる。

- 5      この酸化還元酵素と電子受容体が試料供給路に吸引された試料液（本実施の形態の場合、人体から摂取された血液）に溶解し、試料液中の基質であるグルコースとの間で酵素反応が進行し電子受容体が還元されてフェロシアン化物（本実施の形態の場合、フェロシアン化カリウム）が生成される。反応終了後、この還元された電子受容体を電気化学的に酸化し、このとき得られ
- 10    る電流から試料液中のグルコース濃度が測定される。このような一連の反応は、主に、スリット 4 0 からスリット 4 1 e を介して検知電極 3 9 までのエリアで進行し、対電極 3 7、測定電極 3 8 及び検知電極 3 9 によって電気化学的变化に伴う電流が読み取られることになる。

- また、4 2 はバイオセンサ 3 0 の種別や製造ロット毎の出力特性の違いを
- 15    測定装置 1 0 によって識別するための識別部である。対電極 3 7、検知電極 3 9 の識別部 4 2 に該当する部分に、第 2 図のようなスリット 4 1 g、4 1 h の組み合わせを形成することによって、測定装置 1 0 によって電氣的に出力特性の差異を識別できるようになる。

- 第 3 図は、スリット 4 1 g、4 1 h の形成有無によるバイオセンサ 3 0 の
- 20    識別部 4 2 の組み合わせを示す。第 3 図には、一例として、7 種類の組み合わせが示されている。

例えば、第 3 図（a）はコレステロールを定量対象とする場合のバイオセンサ 3 0 の識別部 4 2 である。この場合、スリット 4 1 g、4 1 h は設けられていない。

- 25    第 3 図（b）、（c）、（d）は乳酸を定量対象とする場合のバイオセンサ 3 0 の識別部 4 2 である。第 3 図（b）では対電極 3 7 にのみスリット 4 1 h が設けられて、補正部 4 3 が形成されている。第 3 図（c）では検知電極 3 9 にのみスリット 4 1 g が設けられて、補正部 4 4 が形成されている。第 3 図（d）では対電極 3 7、検知電極 3 9 それぞれにスリット 4 1 h、4 1 g

- が設けられて、補正部 4 3、4 4 が形成されている。更に、第 3 図 (e)、(f)、(g) はグルコースを定量対象とする場合のバイオセンサ 3 0 の識別部 4 2 である。第 3 図 (e) では、検知電極 3 9 にのみスリット 4 1 g が設けられるとともにスリット 4 1 d がスリット 4 1 g までのみ形成されている。そのため補正部 4 4 と測定電極 3 8 とが一体に形成されている。第 3 図 (f) では、第 3 図 (e) の状態に更にスリット 4 1 h が形成されて補正部 4 3 が形成されている。第 3 図 (g) では、第 3 図 (f) の状態にスリット 4 1 f がスリット 4 1 h までのみ形成されている。そのため補正部 4 3、4 4 及び測定電極 3 8 とが一体に形成されている。
- 10      このように識別部 4 2 のスリットのパターンを変化させることによって、各電極との導通部分の面積を可変することができるようになる。よって、バイオセンサ 3 0 の出力特性（グルコース、コレステロール、乳酸濃度）の違い、製造ロットによる製造誤差を測定装置 1 0 によって識別し、基質濃度測定に適したデータ、制御プログラムを切り替えることによって正確な測定値
- 15      を求めることができるようになる。従来のように、ユーザが補正チップ等を用いて補正データを入力する必要がなくなるので、煩わしさがなくなって操作ミスを防ぐことができるようになる。なお、本実施の形態では電極が 3 つあるバイオセンサについて開示しているが、電極の数はそれ以外の場合でも適宜変更可能であって、少なくとも一対の電極を有していればよい。また、
- 20      スリットの形成パターンは、第 3 図に記載したパターン以外のパターンも用いてもよい。

次に、測定装置 1 0 の構成の詳細について説明する。第 4 図は、バイオセンサ 3 0（上面図）と測定装置 1 0 の構成を示す。バイオセンサ 3 0 においては、試料供給路 3 5 に沿って、試料点着部 3 0 a から試料の流れる方向に向かって、対電極 3 7、測定電極 3 8 及び検知電極 3 9 のうち検知電極 3 9 が最も下流側に形成されている。なお、対電極 3 7、測定電極 3 8 の配置順序は入れ替わってもよい。また、スリット 4 1 c、4 1 e を介して測定電極 3 8 と検知電極 3 9 との間に所定の距離を設けることによって、基質の電気的変化に伴う電流の変化の具合によって、試料液が確実にかつ十分な量が吸

25

引されたか否か判別されるようになっている。

また、測定装置 10 においては、12、13、14、15、16、17は、  
バイオセンサ 30 の識別部 42 を 6 つに区分けしたエリア A、B、C、D、  
E、F にそれぞれ対応して接続されるコネクタである。エリア A、B、C、  
5 D、E、F は、スリット 41 d、f およびスリット 41 g、h に対応するよ  
うに区分けされている。エリア A は測定電極 38 に対応し、エリア C は検知  
電極 39 に対応し、エリア E は対電極 37 に対応する。エリア B はエリア A  
と一体で形成されており、エリア D、F はそれぞれ、第 3 図における補正部  
43、44 に対応する。また、18、19、20、21、22 は、各コネク  
10 タ 13、14、15、16、17 とグラウンド（定電位を意味し、必ずしも「0」  
でなくてもよい。以下本明細書において同様である。）間に設けられたスイッ  
チである。このグラウンドにおいて、各電極に印加する電圧を可変制御するこ  
とができる。各コネクタ 13、14、15、16、17 はグラウンドに並列に  
接続されており、各スイッチ 18～22 のオン・オフ制御によってコネクタ  
15 13～17 から必要なコネクタを選択して測定時に用いられるようになる。

23 はコネクタ 12 に接続され、測定電極 38 とその他の電極間に流れる  
電流を電圧に変換して出力する電流／電圧変換回路、24 は電流／電圧変換  
回路 23 に接続され、電流／電圧変換回路 23 からの電圧値をパルスに変換  
する A/D 変換回路、25 は各スイッチオン・オフを制御したり、A/D 変  
20 換回路 24 からのパルスに基づいて試料液の基質の含有量を算出する CPU、  
11 は CPU 25 により算出された測定値を表示する LCD（液晶表示器：  
出力部）である。また、26、28 は測定装置 10 内の温度を測定する温度  
測定部である。各温度測定部 26、28 は一方がグラウンドに、他方がスイッ  
チ 27、29 を介してコネクタ 12 と電流／電圧変換回路 23 との間に並列  
25 的に接続されている。

本実施の形態に係る測定装置 10 では、バイオセンサ 30 の各電極間に流  
れる電流が電流／電圧変換回路 23 によって変換された電圧値（mV）を用  
いて、各電極間の電流の変化が検知される。すなわち、電圧値は各電極間の  
電流の大きさを示す指標となる。

以下、本発明の実施の形態に係るバイオセンサ 30 を用いた定量方法により試料液の基質の含有量を定量する際のバイオセンサ 30 及び測定装置 10 の動作について、第 5 図～第 7 図を用いて説明する。

- まず、バイオセンサ 30 が測定装置 10 の支持部 2 に確実に挿入されたか否か判別される (ステップ S 1)。具体的には、第 4 図のコネクタ内のスイッチ (図示せず) によってバイオセンサ 30 が挿入されたか否かが判別される。バイオセンサ 30 が挿入された場合 (ステップ S 1 ; Yes)、次に、エリア A、B 間 (測定電極 38) の導通検知が行われる (ステップ S 2)。第 3 図で示した通り、測定電極 38 にはスリット 41 h、g のように一つの電極間を絶縁するようなスリットは設けられていない。測定電極 38 には、エリア A、B それぞれにコネクタ 12、13 が接続されているので、バイオセンサ 30 の導電性層が正規の方向に位置するような向き (所定の方向) でバイオセンサ 30 が測定装置 10 に挿入された場合、必ずエリア A B 間で導通するようになる。
- そこで、スイッチ 18 をオン制御させて、エリア A B 間での導通の有無を確認することによってバイオセンサ 30 の表裏判別が可能となる。エリア A B 間で導通が検知できなければ (ステップ S 2 ; No)、バイオセンサ 30 が表裏が逆に挿入されたと認識され、表裏判別エラーとして測定処理が終了される (ステップ S 3)。表裏判別エラーが検知された場合、表示部 11 でのエラー表示、警告音をスピーカから発音する等によってユーザに警告することが好ましい。これによって、表裏逆にバイオセンサ 30 を挿入した状態で、ユーザが誤って血液をバイオセンサ 30 に点着することが容易に回避できるようになる。

- エリア A B 間で導通が検知できれば (ステップ S 2 ; Yes)、エリア A とエリア C・E との間で検知される電圧値が 5 (mV) より大きいかが判別される (ステップ S 4)。スイッチ 19、21 が共にオンとなるようにスイッチ切替制御がされてエリア A と電氣的に一体とみなされたエリア C・E との間で、電圧値が検知されることによって、ステップ S 1 で挿入検知されたバイオセンサ 30 が既に使用済であるか否かが判別される。バイオセンサ 3



0が使用済であれば、試薬層36と血液中のグルコースとの反応が既に進行しており、検知される電圧値が大きくなる傾向があるからである。

エリアAとエリアC・Eとの間で検知される電圧値が5 (mV) より大きいと判別された場合 (ステップS4; Yes) は、使用済のバイオセンサ30が挿入されたと認識され、使用済エラーとして測定処理が終了される (ステップS5)。使用済エラーが検知された場合、表示部11でのエラー表示、警告音をスピーカから発音する等によってユーザに警告することが好ましい。これによって、使用済のバイオセンサ30を挿入した状態で、ユーザが誤って血液をバイオセンサ30に点着することが容易に回避できるようになる。

- 10 次に、エリアAとエリアC・Eとの間で検知される電圧値が5 (mV) 以下と判別された場合 (ステップS4; No)、ステップS1で挿入検知されたバイオセンサ30の識別部42のスリットのパターンを識別することによって、その識別結果によって出力特性に適したデータやプログラムがCPU25によって切り替えられる (ステップS6~10)。本実施の形態の場合、グル
- 15 ルコース濃度を測定する血糖値センサには、第3図の例では第3図(e)(f)(g)のスリットのパターン3種類ある。具体的には、まず、エリアAD間での導通検知が行われる (ステップS6)。スイッチ20がオンとなるようにスイッチ切替制御がされてエリアAとエリアDとの間で導通検知が実行されることによって、乳酸やコレステロール用のセンサではなく、血糖値センサ
- 20 に対応したバイオセンサ30であるか否かが判別できるようになる。

- エリアAD間での導通が確認されなければ (ステップS6: No)、血糖値センサ用のバイオセンサ30としては互換性がないと判断されて、表示部11でのエラー表示、警告音をスピーカから発音する等によってユーザに警告されて測定処理が終了される (ステップS7)。これによって、ユーザが誤って定量し、その定量結果をグルコース濃度として誤信することを事前に回避
- 25 できる。

エリアAD間での導通が確認されれば (ステップS6: Yes)、エリアAF間での導通検知が行われる (ステップS8)。スイッチ22がオンとなるようにスイッチ切替制御がされてエリアAとエリアFとの間で導通検知が実行

されることによって、血糖値センサに対応したバイオセンサ30の中で、更に、製造ロットによる出力特性の差異を識別することが可能となる。ユーザが補正チップを使用することなく、製造ロットによる出力特性を予め考慮されたデータやプログラムがCPU25によって自動的に切り替えられる。

- 5 よって、操作性が向上するだけでなく、測定精度の高精度化が実現できる。エリアAF間での導通検知がある場合（ステップS8；Yes）は、バイオセンサ30の種別が第3図（g）であるとして結果記録“I”が図示しないメモリに記憶される（ステップS9）。エリアAF間での導通検知がない場合（ステップS8；No）は、バイオセンサ30の種別が第3図（e）または
- 10 第3図（f）であるとして結果記録“II”が図示しないメモリに記憶される（ステップS10）。

- バイオセンサ30の種別の確認が完了した後、エリアAとエリアC・Eとの間で検知される電圧値が5（mV）より大きいかが再び判別される（ステップS11）。スイッチ19、21が共にオンとなるようにスイッチ切替制御がされてエリアAとエリアC・Eとの間で電流が検知されることによって、
- 15 測定装置10側で定量準備が整う前にユーザによって試料液が点着されたかが判別される。これにより、使用済のバイオセンサ30の使用を確実に回避するだけでなく、測定装置10側で定量準備が整う前のユーザによる試料液の点着を検出できるようになる。

- 20 エリアAとエリアC・Eとの間で検知される電圧値が5（mV）より大きいと判別された場合（ステップS11；Yes）は、測定準備が整う前に試料液が点着されたと判別され、点着エラーとして測定処理が終了される（ステップS12）。点着エラーが検知された場合、表示部11でのエラー表示、警告音をスピーカからの発音、LED表示（図示せず）等によってユーザに
- 25 警告することが好ましい。これによって、測定精度に影響を及ぼすようなユーザの操作ミスを確実に回避でき、測定精度を高精度に維持することができる。

エリアAとエリアC・Eとの間で検知される電圧値が5（mV）以下と判別された場合（ステップS11；No）は、定量準備が整う前にユーザによ

って試料液が点着されなかったと判別され、ユーザに対して定量準備が完了した旨がLED表示などによって通知される(ステップS13)。使用済エラーが検知された場合、LED表示以外にも、表示部11での表示、アラーム音をスピーカからの発音する等によってユーザに通知することが好ましい。

- 5 この通知を確認したユーザは、自己の人体から試料液として血液を採取し、測定装置10に挿入されたバイオセンサ30の試料点着部30aに採取された血液を点着する。

- 次に、試料点着部30aから試料供給路をつたって、試料液が確実に、かつ十分な量が吸引されたか否かが判別される(ステップS14~20)。バイ
- 10 オセンサ30では、試料供給路35に沿って、試料点着部30aから試料の流れる方向に向かって、対電極37、測定電極38及び検知電極39が形成され、検知電極39が最も下流側に形成されている。そこで、対電極37および測定電極38との組、測定電極38と検知電極39との組いずれかを一定の周期毎に選択し、選択された組の各電極に電圧を印加させることによって、測定に必要な充分な量の試料液が供給されたか否かが判別される。従来
- 15 のように、測定電極38と検知電極39間の電流の変化の識別だけでは、試料液が試料供給路に注入されたにもかかわらず測定が開始されないのか、あるいは測定に必要な充分な量に対して試料液の注入量が不足して測定されないのか原因を特定することが困難であった。

- 20 具体的には、対電極37および測定電極38との組の場合は、エリアAE間に電位差が発生されるようにスイッチ19をオフにしてスイッチ21をオンとする。また、測定電極38と検知電極39との組の場合は、エリアAC間にエリアAC間に電位差が発生されるようにスイッチ19をオンにしてスイッチ21をオフとする。このようにスイッチ19、21をそれぞれオン・
- 25 オフ制御することによって、対電極37および測定電極38との組または測定電極38と検知電極39との組いずれかを容易に選択して切り替えることが可能となる。なお、説明の便宜上、以下の説明では、対電極37および測定電極38との組に電位差を発生させる場合を、エリアAE間に電位差を発生させる、測定電極38と検知電極39との組に電位差を発生させる場合を、

エリアAC間に電位差を発生させるという。

更に、本実施の形態の場合、一例として、エリアAE、AC間の切替制御は0.2(秒)毎に行われ、それぞれ0.2Vが印加されるようになってい  
る。エリアAE、AC間で測定される電圧値が10(mv)(所定のしきい値)  
5 に達したか否かが検知されるようになっている。これらの数値に関しては、  
バイオセンサの種別に合わせて適宜変更可能である。

第6図のフローチャートに戻り、説明を続ける。まず、試料供給路の上流  
側に位置するエリアAE間に0.2Vの電位差が発生され、エリアAE間で  
測定される電圧値が10mv以上に達したか否かが判定される(ステップS  
10 14)。エリアAE間で測定される電圧値が10mv以上に達しなければ(ス  
テップS14;No)、下流側のエリアAC間に0.2Vの電位差が発生され、  
エリアAE間で測定される電圧値が10mv以上に達したか否かが判定され  
る(ステップS15)。

エリアAC間で測定される電圧値が10mv以上に達しなければ(ステッ  
15 プS15;No)、ステップS14でエリアAE間に電位差が発生されてから  
3分が経過したか否かが判断される(ステップS16)。3分に達していなけ  
れば(ステップS16;No)、再びステップS14からの処理が繰り返され  
る。エリアAE間、AC間ともに3分間電圧値が10mvに達しなければ(ス  
テップS16;Yes)、測定処理が終了される。

20 エリアAE間で電圧値が10mvに達したと判定された場合(ステップS  
14;Yes)、エリアAC間で電圧値が10mvに達したか否かが判定され  
る(ステップS17)。エリアAC間で測定される電圧値が10mvに達しな  
ければ(ステップS17;No)、エリアAE間で電圧値が10mvに達した  
と判定されてから10秒(所定の期間)経過したか否かが判定される(ステ  
25 ップS18)。10秒経過していなければステップS17、18の処理が繰り  
返され、10秒経過するまでの間、エリアAC間で測定される電圧値が10  
mvに達するまで(ステップS18;Noの間)測定処理が一時待機状態と  
なる。この場合、点着された試料液が不足している蓋然性が高いので、ユー  
ザに対して試料液が不足していること及び試料液を追い足すことを促すため、

表示部 11 等にそのエラーメッセージを表示したり、警告音を発音することが好ましい。10 秒経過してもエリア AC 間で測定される電圧値が 10 mV に達しなければ (ステップ S18; Yes)、検体不足エラーとして測定処理が終了される (ステップ S19)。

- 5      ここで、ステップ S14 でエリア AE 間の電圧値が 10 mV に達したと判定されてから 10 秒経過する間に、ユーザが試料液を追い足した場合に最終的な測定精度が悪くなることを本発明の発明者らは見出した。詳細には、ユーザによって追い足しがなされる間、先に点着された試料液中の基質と試薬層 36 中の酵素との間で酵素反応が進行されているので測定開始前から還元体  
10    体が既に発生している。その後、追い足された試料液がエリア AC 間に達した後に基質の定量がなされた際には、既に発生されていた還元体の影響を受けるので、見かけ上、電圧値が大きくなる傾向にある。すなわち、ステップ S14 でエリア AE 間の電圧値が 10 mV に達したと判定されたときから経過時間が大きくなるにしたがって、測定精度に及ぼす影響は大きくなる。
- 15    試料液の追い足しによる測定誤差を解消するために、本実施形態の測定装置 10 では、ステップ S14 でエリア AE 間の電圧値が 10 mV に達したと判定されたときからステップ S17 でエリア AC 間の電圧値が 10 mV に達したと判定されるまでの経過時間 (以下、遅れ時間) にしたがって、測定された電圧値に対応した基質量が補正されるようになっている。
- 20    第 8 図は、測定された基質量に補正をかける割合を示す補正率と、遅れ時間との関係を示す感度補正テーブルである。縦軸に補正率、横軸に遅れ時間が示されている。例えば、遅れ時間 5 秒の場合には、測定された基質量に対して 10 % 低めの補正がなされ、結果として測定された基質量の 90 % が補正後の基質量となる。このような感度補正テーブルが、測定装置 10 のメモ  
25    リ (図示せず) に記憶されており、最終的な基質量が算出される際に参照される。

また、第 2 図に示すバイオセンサ 30 において、基板 31 上に形成されたスリット 41 f をスリット 41 c 方向に延長させて完全にスリット 41 b に接続するように対電極 37 を形成すれば、試料液が誤って空気孔 33 に点着される

ような点着位置エラーを検出可能になる。第6図のフローチャートにおいて、エリアA E間ではなく、先にエリアA C間で電圧値が10mV以上に達したと判定された場合（ステップS15；Yes）、その後0.2秒の間にエリアA E間で電圧値が10mV以上に達しているか否かが判定される（ステップS20）。  
5 エリアA E間で電圧値が10mV以上に達していない場合、試料液の誤った位置に試料液が点着されたと判定されて測定処理が終了される（ステップS50）。

正常通り、試料点着部30aに点着された試料液は、試料供給路35に沿って、対電極37、測定電極38、検知電極39の順に浸すように空気孔33に向  
10 向かって吸引される。しかし、エリアA C間だけの電圧値が大きく変化するような場合、ユーザが空気孔33に誤って試料液を点着した蓋然性が高くなる。このような場合、正確な測定を実行することは困難であると判断され、点着位置エラーとして測定処理が強制終了されるようになっている。これにより、ユーザの誤操作による測定誤差を確実に除くことが可能になる。

15 また、エリアA C間で電圧値が10mVに達したと判定された場合（ステップS17；Yes）またはエリアA E間で電圧値が10mV以上に達したと判定された場合（ステップS20；Yes）、試料液が十分な量だけ検出されたことになり、基質を定量するための予備測定処理が開始されるとともに、測定装置10のタイマ（図示せず）によって時間がカウントされる（ステップS21）。  
20

次に、エリアA F間での導通検知が行われる（ステップS22）。スイッチ22がオンとなるようにスイッチ切替制御がされてエリアAとエリアFとの間で導通検知が実行される。エリアA F間で導通の検知がある場合（ステップS22；Yes）、ステップS9において、バイオセンサ30の種別である  
25 結果記録“I”がメモリに記憶されているか判定される（ステップS23）。バイオセンサ30の種別である結果記録“I”が記憶されている場合（ステップS23；Yes）、バイオセンサ30の種別が第3図（g）であると判別し、還元された電子受容体を電気化学的に酸化する場合に得られる電圧値から試料液中のグルコース濃度を特定するための検量線データとして検量線F

7 が設定される (ステップ S 2 4)。

一方、結果記録 “II” が記憶されている場合 (ステップ S 2 3 ; No)、バイオセンサ 3 0 の種別が第 3 図 (e) であると判別し、検量線データとして検量線 F 5 が設定される (ステップ S 2 5)。エリア A F 間で導通検知がない  
5 場合 (ステップ S 2 2 ; No)、バイオセンサ 3 0 の種別が第 3 図 (f) であると判別し、検量線データとして検量線 F 6 が設定される (ステップ S 2 6)。

このようにバイオセンサ 3 0 の識別部 4 2 のスリットに応じて、バイオセンサ 3 0 の出力特性の差異が自動で認識され、その特性に適した検量線データが自動で選択されてセットされる。ユーザが補正チップを使用することなく、製造ロットによる出力特性を予め考慮された検量線データが CPU 2 5  
10 によって自動的に切り替えられる。よって、ユーザによる誤ったデータを用いた誤測定が回避でき、測定精度の高精度化が維持できる。

ステップ S 2 4 ~ S 2 6 において検量線がセットされた後、予備測定処理が開始される (ステップ S 2 7 ~ S 2 9)。まず、この予備測定処理について  
15 第 9 図を用いて説明する。第 9 図は、本実施の形態における予備測定処理のプロファイルを示す。

第 9 図におけるプロファイルにおいて、時刻  $t_0$  において本予備処理が開始される。具体的には、測定装置 1 0 のタイマ (図示せず) によって時間の  
20 カウントが開始された時刻を示す。本予備処理のプロファイルには三つの連続期間からなり、例えば、時刻  $t_0$  から  $t_1$  の第 1 電位期間、時刻  $t_1$  から  $t_2$  の待機期間、時刻  $t_2$  から  $t_3$  の第 2 電位期間からなる。

第 1 電位期間には電位  $V_1$  がエリア A、C 及び E に印加されて酵素反応が進行するため、生成されたフェロシアン化物を電気化学的に酸化させて得られる電圧値が指数関数的に増加していく。次に、待機期間には、第 1 電位期  
25 間で印加された電位  $V_1$  がゼロに設定される。この間、フェロシアン化物を電気化学的に酸化されず、酵素反応が進行し続けフェロシアン化物の量が蓄積されていく。そして、第 2 電位期間には電位  $V_2$  がエリア A、C 及び E に印加されて、待機期間中に蓄積されたフェロシアン化物が一気に酸化されて放出される電子量が多くなるので時刻  $t_2$  において高い応答値が示される。

高い応答値を示した電圧値は時間経過とともに低下していき、最終的に時刻  $t_3$  において、安定化された電圧値  $i_3$  が測定される。本予備測定処理においては、測定装置 10 においてスイッチ 19、21 が共にオン制御されることにより対電極 37、検知電極 39 が一体として電位が印加されるようになる。

ここで、近年のバイオセンサに要求されるスペックとして、測定時間の短縮化が望まれていた。バイオセンサによって高速に基質の定量を行う場合、試料液の粘性がその測定精度に大きな影響を及ぼすことを本発明の発明者らが見出した。特に、人体の血液を試料液とする場合、粘性の高い（Hct が高い：以下、高粘性）血液の場合は測定感度が低下し、粘性の低い（Hct が低い：以下、低粘性）血液の場合は測定感度が高くなる。この現象は反応試薬層と血液との溶解速度に由来しており、高粘性血液では溶解が遅く、低粘性血液では溶解が速くなるため、バイオセンサによる測定感度に影響が及ぼされる。

第 10 図は、血液の粘性、反応試薬層と血液との反応時間および測定感度の関係を示す図である。第 10 図のデータは従来の測定手法によって測定されたものである。従来の手法というのは、図 9 における第 2 電位期間に該当する期間のみに電位が印加され、その電圧値を測定する手法である。図 10 から明らかなように、反応時間を短くすればするほど、粘性（血液の場合、Hct）の差異による測定感度の影響が大きくなることが分かる。とりわけ、反応時間が 5 秒程度の間には低粘性血液と高粘性血液との測定感度に大きな差分が生じている。

そのため、従来のような測定方法では、血液の粘性による測定誤差が顕著になってしまう傾向があった。

そこで、本予備測定処理の第 1 電位期間では、試薬層 36 との溶解初期に生じる反応生成物が、電位  $V_1$  が印加されることによって強制的に消費される。第 1 電位期間では、低粘性血液の方が高粘性血液よりも酵素反応速度が速いのでより多くの反応生成物が生成されるとともに、より多くの反応生成物が消費されることになる。しかし、あまりに長時間電位をかけ過ぎると反



応生成物が消費過多となり、第2電位期間で検知される電圧値の応答性が悪くなる可能性がある。そこで、効果的な第1電位期間の長さ  $t_1 - t_0$  は、3~13秒にすることができるが、印加する電位を更に上げることで印加時間を2~10秒にすることが好ましい。また、電位  $V_1$  としては、0.1V ~ 0.8Vが好ましい。

次に、待機時間では、再び酵素反応が進行し、第1電位期間で消費された低粘性血液からの生成物も迅速に回復し、高粘性血液とほぼ同量蓄積される。しかし、待機時間の長さが長すぎても短すぎても最終的な測定感度に及ぼす影響が異なる。

10 待機時間が短かすぎる場合、時刻  $t_3$  において測定される電圧値  $i_3$  の応答値が低くなり過ぎて、測定誤差が大きくなる。また、待機時間が長すぎる場合、低粘性血液と高粘性血液とにおける酵素反応速度の差が更に広がってしまう可能性がある。そこで、低粘性血液と高粘性血液との酵素反応速度の差がより広がらないように待機時間の長さが決定される。そこで、待機期間  
15 の長さ  $t_2 - t_1$  は、1~10秒にすることができるが、2~10秒にすることがより好ましい。

第2電位期間では、電位  $V_2$  の印加が開始される時刻  $t_2$  直後は電圧値が安定せず、電圧値が安定化するための経過時間が必要となる。更に、第1電位期間と同程度の電位を印加する必要もなく、第1電位期間の電位  $V_1$  より  
20 も低い電位が好ましい。フェロシアン化カリウムを酸化させるのに十分に低い電圧であればよい。そこで、第2電位期間の長さ  $t_3 - t_2$  は2~10秒が好ましい。また、電位  $V_2$  としては、0.05~0.6Vが好ましい。最終的に時刻  $t_3$  におけるエリアA、C及びE間の電圧値  $i_3$  を読み取り、読み取られた電圧値  $i_3$  から試料液中の基質（グルコース）の量が計算される。

25 なお、このような時間設定は、パラジウムなどの貴金属電極を用いたバイオセンサであって、試薬処方がグルコースオキシダーゼまたは／およびグルコースデヒドロゲナーゼ及びフェリシアン化カリウムだけでなく、アミノ酸および糖アルコールを含むバイオセンサを用いた定量測定にとりわけ好適である。また、有機酸を含む場合に好適である。

また、試料液が試料供給路 35 に供給された後に、試料液と試薬層 36 との反応をある時間培養してから基質を定量するに際して、ステップ S 14 でエリア A E 間で測定される電圧値がしきい値 (10 mV 以上) を超えたことを検知してからステップ S 17 でエリア A C 間で測定される電圧値が所定のしきい値 (10 mV) を超えるまでの経過時間にしたがって、培養時間を変化させるようにしてもよい。

第 11 図は、ヘマトクリット (以下、Hct) が 25%、45%、65% の血液を用いて、従来の手法と本予備測定処理とのグルコース濃度 (mg/dl) の測定結果を示す図である。第 11 図中の R は本予備処理による測定結果であり、その他に従来手法を用い反応時間が 15 秒、30 秒の場合の測定結果が示されている。なお、本予備処理では、第 1 電位期間の長さ 6 秒、電位 V1 が 0.5 V、待機時間の長さ 6 秒、第 2 電位期間の長さ 3 秒、電位 V2 が 0.2 V となっている。Hct 45%、グルコース濃度 100 mg/dl を基準として測定した場合に、Hct 25% の低粘性血液、Hct 65% の高粘性血液になれば測定結果に大きなばらつきが発生し、血液の粘性が低いほど高めに、血液の粘性が高いほど低めに応答値がばらつく。

更に、反応時間が短いほどばらつきが大きくなる。反応時間 15 秒の場合は、10% 高め (Hct 25% の低粘性血液)、10% 低め (Hct 65% の低粘性血液) にばらつきが発生している。反応時間 30 秒の場合は、5% 高め (Hct 25% の低粘性血液)、5% 低め (Hct 65% の低粘性血液) にばらつきが発生している。本予備処理では、3% 高め (Hct 25% の低粘性血液)、3% 低め (Hct 65% の低粘性血液) のばらつきが発生している。反応時間 15 秒の測定結果に対して、トータルの反応時間は等しいにもかかわらず、Hct によるばらつきを低減することが可能になる。

再び、第 7 図に戻り、測定処理の説明を続ける。予備測定処理が開始され、第 1 電位期間としてエリア A、C 及び E 間に電位 0.5 V が 6 秒間印加される (ステップ S 27)。そして第 1 電位期間終了後、6 秒間の待機状態となり、その間電位は取り除かれる (ステップ S 28)。待機期間終了後、第 2 電位期間として、エリア A、C 及び E 間に電位 0.2 V が 3 秒間印加され (ステッ

プS 2 9)、3 秒間経過後、そのときの電圧値 i 3 が読み取られる (ステップ S 3 0)。

- ステップS 3 0で電圧値 i 3 が読み取られた後、測定装置 1 0 に配置された温度測定部 2 6 及びそのスイッチ 2 7、並びに温度測定部 2 8 及びスイッチ 2 9 を制御することによって、測定装置 1 0 内の温度測定が実施される。
- 5 具体的には、スイッチ 2 7 がオン制御されて温度測定部 2 6 によって温度が測定される (ステップ S 3 1)。続いて、スイッチ 2 7 がオフ制御、スイッチ 2 9 がオン制御されて温度測定部 2 8 によって温度が測定される (ステップ S 3 2)。
- 10 温度測定部 2 6、温度測定部 2 8 それぞれで測定された 2 つの温度測定結果が比較され、その差分が所定のしきい値内にあるか否か判定される (ステップ S 3 3)。差分がしきい値範囲内にない場合は、温度測定部 2 6、2 8 いずれかが故障しているものとして測定処理が終了される (ステップ S 3 3 ; No)。測定装置 1 0 内に温度測定部 2 6、2 8 の複数の温度測定部を設置し、
- 15 その測定結果を比較させて故障検知を正確かつ容易にできるようになる。これにより、イレギュラーな温度測定による測定誤差を回避できるようになる。温度を測定するタイミングはステップ S 3 0 で電圧値が読み取られて直後になっているが、例えば、ステップ S 2 1 で予備測定処理が開始されるタイミングで温度測定を実施してもよい。
- 20 2 つの温度測定結果の差分が所定のしきい値内にある場合 (ステップ S 3 3 ; Yes)、温度測定結果がメモリ (図示せず) に一時記憶される。この際、温度測定部 2 6、2 8 いずれかを選択して記憶してもいいし、2 つの測定温度の平均値を記憶してもよい。そして、ステップ S 3 0 で測定された電圧値 i 3 を参照すべき検量線が特定される (ステップ S 3 4)。ステップ S 2 4、
- 25 2 5、2 6 において設定された検量線が参照され、ステップ S 2 4 に対応するバイオセンサ 3 0 の場合は検量線 F 7 が参照される (ステップ S 3 5)。同様に、ステップ S 2 5 に対応するバイオセンサ 3 0 の場合は検量線 F 5 が参照される (ステップ S 3 6)。また、ステップ S 2 6 に対応するバイオセンサ 3 7 の場合は検量線 F 6 が参照される (ステップ S 3 7)。

第12図は、ステップS34、35、36で測定される検量線データCAの一例を示す。検量線CAには、ステップS30で測定される電圧値と試料液中に含まれる基質の濃度(mg/dl)がバイオセンサ30の出力特性F1~F7ごとに定義されている。例えば、測定された電圧値が25(mv)の場合、検量線F5に対応するバイオセンサであれば、基質の濃度として14(mg/dl)がメモリに記憶される。

次に、ステップS35、S36またはS37で抽出された基質の濃度が、ステップS14、S17で求められメモリに記憶されている遅れ時間に対応する補正率にしたがって補正される(ステップS38)。具体的には、以下の式(1)で補正される。

$$D1 = (\text{抽出された基質の濃度}) \times \{(100 - \text{感度補正率}) / 100\}$$

ここで、D1は補正後の基質の濃度を示す。これにより、ユーザによる試料液の追い直し動作に伴う測定誤差は確実に解消される。

次に、ステップS31~S33で測定された温度にしたがって、ステップS38で補正された基質の濃度が補正される(ステップS39)。具体的には、ステップS33でメモリに蓄積された温度(以下、測定温度)が読み出されて、第13図に示す温度補正テーブルを参照することによって、基質濃度D1に対する温度補正率が決定される。

第13図は、温度補正テーブルの一例を示す図である。第13図には、一例として、T10は測定温度が10℃における温度補正テーブルを示す。以下、同様に、T15は測定温度が15℃における温度補正テーブルを、T20は測定温度が20℃における温度補正テーブルをそれぞれ示す。各温度補正テーブルには、試料液中の基質濃度D1と温度補正率との関係が規定されている。温度補正率は、温度25℃における基質濃度を基準として設定されて、対応する基質濃度に補正する割合を示す。具体的には、以下の式(2)にしたがって温度補正が実行される。

$$D2 = D1 \times (100 - Co) / 100$$

ここで、D2は温度補正後の基質濃度、D1はステップ38で算出された基質濃度、Coは温度補正テーブルを参照して特定された温度補正率を示す。

また、本発明の発明者らは、測定精度が、測定温度と基質濃度との組み合わせによって影響されることを実験から見出した。測定精度に及ぼす影響について、具体的に説明する。第14図は、測定温度と測定バラツキ(bias)との関係を、基質濃度としてグルコース濃度ごとに示した図である。第14図における測定バラツキとは、測定温度25℃で測定されたグルコース濃度が測定温度の変化に伴って変化する割合を示す。第14図(a)は、25℃においてグルコース濃度50mg/dlの場合の測定バラツキと測定温度との関係を示す図である。以下、同様に、第14図(b)は25℃においてグルコース濃度100mg/dlの場合、第14図(c)は25℃においてグルコース濃度200mg/dlの場合、第14図(d)は25℃においてグルコース濃度300mg/dlの場合、第14図(e)は25℃においてグルコース濃度420mg/dlの場合、第14図(f)は25℃においてグルコース濃度550mg/dlの場合におけるそれぞれの測定バラツキと測定温度との関係を示す。

これらの実験データから以下の2点の傾向が明確である。まず第1に、同一グルコース濃度の関係において、基準温度25℃から測定温度の差が大きくなるほど測定バラツキが大きくなることがわかる。詳細には、測定温度が基準温度より低いほど測定バラツキがマイナス方向に大きく、測定温度が基準温度より高いほど測定バラツキがプラス方向に大きくなる傾向がある。第2に、グルコース濃度を大きくしても、グルコース濃度が300mg/dlの場合を境界として、測定バラツキが収束することがわかる。具体的には、例えば、第14図(a)において、測定温度40℃における測定バラツキは約28%であり、第14図(c)においては約50%、第14図(d)においては約60%、第14図(f)においては約50%という推移となる。測定温度10℃のような低温度域においても同様な傾向がある。

そこで、このような傾向が図13に示す温度測定テーブルに反映されている。具体的には、同一グルコース濃度の関係において、基準温度25℃から測定温度の差が大きくなるほど測定バラツキが大きくなること、かつグルコース濃度を大きくしても、グルコース濃度が300mg/dlの場合を境界

として、測定バラツキが収束することを考慮されたテーブルになっている。  
測定温度と基質濃度との組み合わせにしたがった温度補正テーブルを参照して補正をすることにより、単に測定温度にしたがって補正をするより測定精度が飛躍的に向上されることになる。

- 5     なお、バイオセンサ 30 の使用温度範囲（本実施の形態では、一例として、  
10℃～40℃）において1℃単位の温度補正テーブルを有してもいいし、  
所定の温度幅（例えば、5℃）で規定してしてもよい。所定の温度幅の中間  
に位置する測定温度が検出された場合、検出された測定温度を挟む温度補正  
10    テーブルを用いて、一次直線補間することによって温度補正率を算出すれば  
よい。

- 第7図のフローチャートに戻り、このような温度補正が実施された後の基  
質濃度D2が、最終的な基質濃度として測定装置10の表示部11に出力され  
る（ステップS40）。このように、追い足し時間、測定温度、測定温度と  
基質濃度との組み合わせの影響またはHctの試料液の粘性が考慮されて基  
15    質量が定量されるので、従来に比べて格段に測定精度の向上が図れるよう  
なる。

また、温度による測定誤差を更に抑えるために以下のような手法も可能で  
ある。

- バイオセンサ30が測定装置10に未挿入の状態で事前に温度測定を継続  
20    的に実施し、その測定された温度を蓄積しておく。バイオセンサ30が挿入  
された後、ステップS31～S32で測定される測定温度と事前に蓄積され  
た温度との比較を行うようにすればよい。事前に蓄積された温度とステップ  
S31～S32で測定される測定温度との間に大きな差分がある場合、測定  
誤差に影響を及ぼす程度の温度変化があったとして、測定処理を強制的に終  
25    了させることができるようになる。

本実施の形態のような携帯型のバイオセンサシステムは、持ち運びが容易  
なため、外界環境によって様々な温度変化にさらされる。例えば、ユーザの  
手の温度、ユーザが屋外から屋内に移動した場合の環境温度の急激な変化な  
どが伴うケースがある。環境温度の変化が急激である一方、測定装置10に

における温度変化が安定するには相当な時間を要する。

例えば、第15図は、測定装置10において温度変化を示す図である。第15図に示す図では、測定装置10が温度10℃から温度25℃に移動された場合および温度40℃から温度25℃に移動された場合の測定装置10内の温度変化が示されている。第15図から使用温度10℃～40℃において一旦生じた温度が安定するのに約30分要することがわかる。温度が変化している途中に温度補正が実行されると、正確な温度補正ができない場合が発生する。

そこで、事前に蓄積された温度とステップS31～S32で測定される測定温度との間に大きな差分がある場合、測定誤差に影響を及ぼす程度の温度変化があったとして、測定処理を強制的に終了させる必要性がでてくる。これにより、測定装置10における温度補正の精度を更に向上させることができるようになる。なお、バイオセンサ30が測定装置10に未挿入の状態での温度の事前測定は、所定の時間（例えば、5分）周期で行ってもよく、連続して実行してもよい。また、温度変化の度合いを判断して、温度変化大きい場合は、ユーザが測定を実施しようとしても測定処理が実行されないようにしてもよい。

#### （実施の形態2）

以下に、本発明の第2の実施の形態にかかるバイオセンサについて以下に説明する。なお、ここでは試料液中の特定物質と特異的に反応する分子識別素子として酵素を用いた酵素センサに関して具体的に示すものとする。

この実施の形態においては、ユーザによる誤った操作に起因する課題であって、特に、試料液を試料供給路の入口にうまく点着することができず、その周囲に試料液が付着してしまうために、試料供給路内に試料液を導けない等、測定精度に影響を及ぼすようなユーザの操作ミス回避させ得る実施の形態について具体的に説明する。

第16図あるいは第2図に示した構成では、試料液を供給する試料供給路の入口において、試料供給路を形成する絶縁性基板とカバーとは、その平面視した端部は、同位置で同形状をしているので、試料液を供給する角度が小

さかったり、また、誤って絶縁性基板の裏側（電極が形成されていない面）に試料液が付着した場合などに、再度試料液を供給しようとしても裏側に付着した試料液が邪魔をし、試料液の供給がうまくできず、測定ミスや測定誤差を誘発するという問題があった。

- 5     以下に試料液の供給を正確且つ容易にできるバイオセンサについて具体的に説明をする。

第17図（a）は本実施の形態2にかかるバイオセンサの分解斜視図であり、第17図（b）は、バイオセンサの長手方向に沿って、試料供給路の中央で切断した断面図である。第17図において、第1の絶縁性基板51上には、電気伝導性物質からなる測定電極52、対電極53、ならびに検知電極54が形成されている。ここでいう検知電極54は、検体量の不足を検知するための電極として機能するだけでなく、参照電極あるいは対電極の一部として用いることも可能である。

10

第17図には、第1の絶縁性基板上に前記各電極が配置されたものを示すが、これらの電極は第1の絶縁性基板51上だけでなく、対向するカバー基板となる第2の絶縁性基板58上に分割して配置されてもよい。

15

ここで好適な上記第1の絶縁性基板51、及び第2の絶縁性基板58の材料としてはポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリイミドなどがある。

また、各電極を構成する電気伝導性物質としては、金、白金、パラジウムなどの貴金属やカーボンなどの単体材料、あるいは、カーボンペーストや貴金属ペーストなどの複合材料があげられる。前者の場合は、スパッタリング蒸着法などで、また後者の場合はスクリーン印刷法などを用いて容易に導電性層を第1の絶縁性基板51あるいは第2の絶縁性基板58に形成することができる。

20

25

各電極の形成においては、上述したスパッタリング蒸着法やスクリーン印刷法などにより、第1の絶縁性基板51、あるいは第2の絶縁性基板58の全面、もしくは一部に前記導電性層を形成した後、レーザなどを用いてスリットを設けることにより電極を分割形成することができる。また、あらかじめ



め電極パターンの形成された印刷版やマスク版を用いたスクリーン印刷法やスパッタリング蒸着法などでも同様に電極を形成することが可能である。

このようにして形成された電極上には酵素、電子伝達体および親水性高分子などを含む試薬層 55 が形成されている。ここで酵素としてはグルコース  
5 オキシダーゼ、ラクテートオキシダーゼ、コレステロールオキシダーゼ、コレステロールエステラーゼ、ウリカーゼ、アスコルビン酸オキシダーゼ、ビリルビンオキシダーゼ、グルコースデヒドロゲナーゼ、ラクテートデヒドロゲナーゼなどを、電子伝達体としてはフェリシアン化カリウム以外にも p-ベンゾキノン及びその誘導体、フェナジンメトサルフェート、メチレンブルー、  
10 フェロセン及びその誘導体などを用いることができる。

また、親水性高分子としては、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリリジン  
15 ン等のポリアミノ酸、ポリスチレンスルホン酸、ゼラチンおよびその誘導体、アクリル酸およびその塩、メタクリル酸およびその塩、スターチおよびその誘導体、無水マレイン酸およびその塩、アガロースゲルおよびその誘導体などを用いることができる。

次に、前記第 1 の絶縁性基板 51 と第 2 の絶縁性基板 58 を、スリット状  
20 の切り欠け部 57 を有するスペーサ 56 と貼り合わせることににより、試料液が供給される試料供給路 57 を形成する。

ここで、従来のバイオセンサと大きく異なるのは、試料供給路 57 の入口において、試料供給路 57 を形成する第 1 の絶縁性基板 51 と第 2 の絶縁性基板 58 とは、その平面視で見た端部が、互いに異なる位置に位置するよう、  
25 ずらして貼り合わされていることである。すなわち、第 1 の絶縁性基板 51 と第 2 の絶縁性基板 58 とは、試料供給路 57 の入口近くは同形状であるが、第 2 の絶縁性基板 58 とスペーサ 56 とを、第 1 の絶縁性基板 51 に対して、入口方向に突出させているのである。

これにより、試料液を供給する角度が不十分でも（小さくても）、正確且

つ容易に試料液を吸引させることが可能となる。さらには、第1の絶縁性基板51の裏側へ試料液が付着するのを防止する効果もあわせ持ち、仮に基板の裏側へ試料液が付着した場合でも、再度試料液を供給することで、スムーズに試料液を供給することが可能となる。

- 5      このような効果を得るためには、前記第1の絶縁性基板51と第2の絶縁性基板58との平面視で見た端部のずれ、すなわち、第18図に示す試料供給路57の中心線Lが、試料供給路57の入口近くにおける第1の絶縁性基板51と交わる点64aと第2の絶縁性基板58と交わる点63aとの間の距離S1は、0.1mm以上であることが望ましく、より好適には0.25  
10   mm~1.0mmである。

なお、距離S1が0.1mm未満の場合には、距離が不十分であり、試料液を吸引する角度が小さい場合に、従来のバイオセンサと同様に試料液の供給がうまくいかない。

- また、第19図に示すような、第1の絶縁性基板51と第2の絶縁性基板  
15   58とが、試料供給路57の入口近くで異なる形状である場合でも、上述と同じ様な効果が得られる。

- この場合においても、前記第1の絶縁性基板51と第2の絶縁性基板58との平面視で見た端部のずれ、すなわち、第20図に示す試料供給路57の中心線Lが、試料供給路57の入口近くにおける第1の絶縁性基板51と交  
20   わる点64bと第2の絶縁性基板58と交わる点63bとの間の距離S2は、0.1mm以上であることが望ましく、より好適には0.25mm~1.0mmである。

- なお、上述の第17図~第20図の構成において、試料液をスリット状の試料供給路57へ迅速な供給を行うには、試料供給路の高さ、すなわちスペーサ56の厚みは、0.05~0.3mmの範囲であることが望ましい。  
25

ここで、好適なスペーサ56の材料としては、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリイミド、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリイミド、ナイロンなどがあげられる。

また、第2の絶縁性基板58とスペーサ56とが一体化されたものと第1の絶縁性基板51との貼り合わせにより試料供給路57を形成しても構わない。

ここで、前記試薬層55は、電極上の全面もしくは一部に配置する以外にも、  
5   も、バイオセンサの性能を悪化させることのない範囲であれば、試料液が供給される試料供給路57内であればいずれの場所に配置しても構わない。

また、このような試料供給路57から構成されたバイオセンサへの試料液供給は毛細管現象により実現されるが、試料液のスムーズな供給を実現する  
うえでは試料供給路57内にバイオセンサ外部へ空気を逃がすための空気孔  
10   59が必要である。空気孔59は、長形状でも円形状でも多角形状等でもよい。

ここで、空気孔59の配置は、試料液の供給を妨げない範囲であれば試料供給路57内のいかなる場所でもよい。

また、前記試料供給路57の内面に親水化処理を施すことで、より迅速且  
15   つ正確に試料液を試料供給路57内へ導入することが可能となる。

このような親水化の方法としては、第1の絶縁性基板51あるいは第2の絶縁性基板58自体やその表面へ界面活性剤などを展開したり、あるいは、サンドブラスト処理、放電加工、ノングレア処理、マット処理、化学メッキ等により基板材料の表面を粗面化するなどの方法がある。

20   このようにして形成されたバイオセンサにおいて、試料液中の特定成分と、酵素などを含む試薬層55との反応で得られた電流値は、測定電極52、対電極53、検知電極54のそれぞれのリード部60、61、62を通じて、図示しない外部の測定装置に接続して読み取られる。

電流測定においては、本実施形態で述べた測定電極52、対電極53、検  
25   知電極54からなる三電極方式のほかにも測定電極52、対電極53のみからなる二電極方式などがあり、本発明で得られた効果を実現するためには何れの方式を用いてもよいが、3電極方式のほうがより正確な測定が可能である。

(具体例1)

ポリエチレンテレフタレートからなる第1の絶縁性基板上に、スパッタリング蒸着により、前記絶縁性基板の表面全面に約8 nmの厚みのパラジウム薄膜を形成した後、YAGレーザにより、前記薄膜の一部にスリットを設けることにより、測定電極、対電極、および検知電極に電極を分割形成した。

- 5    その上に酵素、電子伝達体、親水性高分子などを含んだ水溶液を前記測定電極を中心にして対電極ならびに検知電極の一部を覆うように円状に滴下し、乾燥させることで試薬層を形成した。さらにその上からポリエチレンテレフタレートからなる切り欠け部を有するスペーサと、同じくポリエチレンテレフタレートからなる空気孔を有する第2の絶縁性基板（カバー）とを貼り合
- 10    わせることで、血液が導かれる毛細管となる試料供給路を形成した。

なお、本発明の効果を確認するため、ここでは前記絶縁性基板と前記スペーサおよびカバーとの平面視で見た端部のずれ（S）が各々 $S=0$ （従来センサ）、0.1、0.25、0.5、1.0、2.0 mmである、計6種類の血糖値測定センサを作製した。

- 15    また、血液の試料供給路への供給をより迅速にするため、ここではカバーの表面（試料供給路の内面側）に、界面活性剤が塗工されているものを用いた。

第21図はこのようにして形成した血糖値測定センサにおいて、血液の供給される角度によるセンサの血液吸引特性を確認するための試験方法を示す

- 20    ものであり、（表1）はその試験結果を示すものである。

	S (mm)	血液供給角度 (度)	1	2	3	4	5
従来センサ	0	0	×	×	×	×	×
		15	△	×	×	△	×
		30	△	△	△	×	△
		45	○	○	○	○	△
		90	○	○	○	○	○
本発明センサ	0.1	0	○	△	△	○	△
		15	○	△	○	○	△
		30	○	○	○	○	△
		45	○	○	○	○	○
		90	○	○	○	○	○
	0.25	0	○	○	○	○	○
		15	○	○	○	○	○
		30	○	○	○	○	○
		45	○	○	○	○	○
		90	○	○	○	○	○
	0.5	0	○	○	○	○	○
		15	○	○	○	○	○
		30	○	○	○	○	○
		45	○	○	○	○	○
		90	○	○	○	○	○
	1.0	0	○	○	○	○	○
		15	○	○	○	○	○
		30	○	○	○	○	○
		45	○	○	○	○	○
		90	○	○	○	○	○
	2.0	0	○	○	○	○	○
		15	○	○	○	○	○
		30	○	○	○	○	○
		45	○	○	○	○	○
		90	○	○	○	○	○

表中印の定義 ; ○ 普通に1回で吸引する

△ 2～3回の供給で吸引する

× 吸引しない

(表1) から明らかなように、 $S = 0$  mmである従来センサでは、血液が供給される角度が小さい場合 (0～30度) には血液が吸引しなかったり、きちんと吸引させるためには数回の供給動作をする必要があることがわかる。

- 5 これは、供給角度が小さい場合には、血液を試料供給路に供給する際に、先ず血液が絶縁性基板の裏側に付着してしまい、再度、血液を試料供給路に供給しようとしても、その絶縁性基板の裏に付着した血液側に引っ張られてし

まうためであると推測される。

これに対し、本発明のセンサにおいては、最も距離の短い  $S = 0.1 \text{ mm}$  の場合においても、供給角度が小さい場合には数回の供給動作をする必要はあるものの全く吸引をしないというケースは無くなり、 $S = 0.25 \text{ mm}$  以上であれば、いかなる吸引角度においても容易に血液を吸引させれることがわかる。

また、第22図は、第1の絶縁性基板の裏側に、血液の吸引を妨げるように予め絶縁性基板の裏側へ、その先端から約  $5 \text{ mm}$  の範囲に血液を付着させたものを用いた場合の、血液の供給される角度によるセンサの血液吸引特性を確認するための試験方法を示すものであり、(表2)はその試験結果を示すものである。

	S (mm)	血液供給角度 (度)	1	2	3	4	5
従来センサ	0	0	×	×	×	×	×
		15	×	×	×	×	×
		30	×	×	×	×	×
		45	×	×	×	×	×
		90	○	△	○	○	○
本発明センサ	0.1	0	×	△	△	△	×
		15	△	△	△	×	△
		30	△	○	△	○	△
		45	○	○	○	○	○
		90	○	○	○	○	○
	0.25	0	○	○	○	○	○
		15	○	○	○	○	○
		30	○	○	○	○	○
		45	○	○	○	○	○
		90	○	○	○	○	○
	0.5	0	○	○	○	○	○
		15	○	○	○	○	○
		30	○	○	○	○	○
		45	○	○	○	○	○
		90	○	○	○	○	○
	1.0	0	○	○	○	○	○
		15	○	○	○	○	○
		30	○	○	○	○	○
		45	○	○	○	○	○
		90	○	○	○	○	○
	2.0	0	○	○	○	○	○
		15	○	○	○	○	○
		30	○	○	○	○	○
		45	○	○	○	○	○
		90	○	○	○	○	○

表中印の定義 ; ○ 普通に1回で吸引する

△ 2～3回の供給で吸引する

× 吸引しない

(表2) から明らかなように、 $S = 0 \text{ mm}$ である従来センサにおいては、血液供給角度が90度以外では血液の吸引ができない状態であるのに対し、本発明のセンサを用いた場合には $S = 0.1 \text{ mm}$ の時の血液供給角度が小さい  
5 場合で、吸引できない場合があるものの、 $S = 0.25 \text{ mm}$ 以上ではいかなる吸引角度においても容易に血液を吸引させれることがわかる。

このように本実施の形態によれば、試料供給路を形成する第1の絶縁性基板51と第2の絶縁性基板58との、その平面視で見た端部が、互いに異なる

る位置に位置するよう、ずらして貼り合わされていることにより正確且つ容易に試料液を吸引させることができる。

また、本実施の形態2では、バイオセンサとして酵素センサを例に挙げて説明したが、本発明は、試料液中の特定物質と特異的に反応する分子識別素  
5 子として酵素以外にも抗体、微生物、DNA、RNAなども利用するバイオセンサにも同様に適応することができる。

以上のように本実施の形態によれば、2枚の基板の貼り合わせにより、前記基板間に試料液を採取しうる試料供給路を構成し、その試料供給路には、前記両基板の端部に設けた開口を入口として、前記試料液が導入されるよう  
10 構成したバイオセンサであって、前記入口を構成する両基板の端部は、前記バイオセンサの平面視において、互いに異なる位置あるいは異なる形状にしたので、試料液を供給する角度が不十分でも（小さくても）、正確且つ容易に試料液を吸引させることができるという効果が得られる。さらには、第1の絶縁性基板51の裏側へ試料液が付着するのを防止する効果もあわせ持ち、  
15 仮に基板の裏側へ試料液が付着した場合でも、再度試料液を供給することで、スムーズに試料液を供給することができるという効果が得られる。

#### 産業上の利用可能性

以上、本発明によれば、ユーザにとって操作が容易であって、測定精度が  
20 良好なバイオセンサ、バイオセンサを用いた定量方法及び測定装置を容易に提供することができるようになる。



## 請 求 の 範 囲

1. 絶縁基板上に少なくとも一対の電極が形成されたバイオセンサを着脱自在に支持する支持部と、当該電極それぞれに電氣的に接続される複数の接続端子と、当該接続端子を介して当該電極それぞれに電圧を印加する駆動電源とを有する測定装置に挿入して、試料液に含まれる基質を定量するためのバイオセンサであって、

前記バイオセンサの電極のいずれか一つは、前記バイオセンサが所定の方  
向で測定装置の支持部に挿入された場合にのみ、測定装置に備えられた第1  
10 の接続端子と第2の接続端子とに接続され、

そして前記駆動電源によって電圧を印加されることにより、前記第1の接  
続端子と第2の接続端子との間で導通する電極構造を有することを特徴とす  
るバイオセンサ。

2. 前記絶縁基板上の少なくとも一部に導電性層が形成されており、  
15 前記導電性層がスリットによって分割されて前記対電極と測定電極とが、  
さらには必要に応じ検知電極とが形成されていることを特徴とする請求項1  
記載のバイオセンサ。

3. 絶縁基板上に少なくとも一対の電極が形成されたバイオセンサを、着  
脱自在に支持する支持部と、当該電極それぞれに電氣的に接続される複数の  
20 接続端子と、当該接続端子を介して当該電極それぞれに電圧を印加する駆動  
電源とを有し、当該バイオセンサに供給される試料液に含まれる基質を定量  
するバイオセンサ用測定装置であって、

前記測定装置は、前記支持部に前記バイオセンサが所定の方  
向で挿入された場合にのみ、バイオセンサの電極のいずれか一つに接続する第1の接続端子と  
25 第2の接続端子とを備え、前記駆動電源によって第1の接続端子、第2の接続  
端子それぞれに電圧を印加して、前記第1の接続端子、第2の接続端子間が導  
通するか否かを検知することを特徴とするバイオセンサ用測定装置。

4. 前記測定装置は、前記第1の接続端子、第2の接続端子間の導通が検  
知されない場合、前記バイオセンサが所定の方  
向に挿入されていないと判別

することを特徴とする請求項3記載のバイオセンサ用測定装置。

5. 前記測定装置は、前記バイオセンサが所定の方向に挿入されていないと判別された場合、判定結果を外部に出力する出力部を更に備えることを特徴とする請求項4記載のバイオセンサ用測定装置。

- 5 6. 絶縁基板上の少なくとも一部に形成された対電極、測定電極及び検知電極を含む電極部、当該電極部に試料液を供給する試料供給路、当該試料供給路を介して供給される試料液と反応する試薬層とを有するバイオセンサを、着脱自在に支持する支持部と、当該電極部に電圧を印加するための接続端子および駆動電源とを有する測定装置に挿入して、当該試料液中に含まれる基質を定量するための基質の定量方法であって、
- 10

前記バイオセンサが前記測定装置の支持部に挿入された場合、前記対電極および前記測定電極との第1の組、前記測定電極あるいは対電極と前記検知電極との第2の組それぞれに前記駆動電源によって電圧を印加することを特徴とする基質の定量方法。

- 15 7. 前記バイオセンサには、試料供給路に沿って、試料供給口から試料の流れる方向に向かって、対電極、測定電極及び検知電極のうち検知電極が最も下流側に形成されており、

- 前記電極部の前記第1の組、第2の組から出力される電流それぞれが所定のしきい値を超えたか否かにより、測定に必要な充分量の試料液が供給されたか否かを判別することを特徴とする請求項6に記載の基質の定量方法。
- 20

8. 前記第1の組からの電流が前記所定のしきい値を超えてから、所定の経過時間内に前記第2の組からの電流が所定のしきい値を超えない場合、試料液が不足していると判定することを特徴とする請求項7記載の基質の定量方法。

- 25 9. 試料液が不足していると判定した場合に、その旨を測定装置より外部に出力するようにしたことを特徴とする請求項8記載の基質の定量方法。

10. 前記第1の組からの電流が前記所定のしきい値を超えてから、所定の経過時間内に前記第2の組からの電流が所定のしきい値を超えない場合、測定者が再度、試料液を追加して供給する作業のために、測定のステップを

一時待機するようにしたことを特徴とする請求項7記載の基質の定量方法。

- 1 1. 前記バイオセンサの試料供給路には、試料供給口から試料の流れる方向に向かって、対電極、測定電極及び検知電極のうち検知電極が最も下流側に形成されるとともに、前記検知電極より下流側に、試料液の流れを促進するのための排気口を備えており、前記第2の組からの電流が前記所定のしきい値を、前記第1の組よりも先に超えた場合であって、

所定の経過時間内に前記第1の組からの電流が所定のしきい値を超えないときには、試料液が誤って排気口から吸引されたと判定することを特徴とする請求項7記載の基質の定量方法。

- 10 1 2. 前記第1の組からの電流が所定のしきい値を超えたことを検知してから、前記第2の組からの電流が所定のしきい値を超えるまでの経過時間にしたがって、前記電極部によって検知される電流に対応した基質の定量値を補正することを特徴とする請求項7に記載の基質の定量方法。

- 15 1 3. 前記測定装置は、前記バイオセンサより検知される電流と前記試料液中に含まれる基質の含有量との対応を示す検量データを記憶した記憶部を更に備え、

前記記憶部に記憶された検量データを参照することによって、前記検知される電流に対応した基質の定量値を決定することを特徴とする請求項12記載の基質の定量方法。

- 20 1 4. 試料液を試料供給路に供給した後に、試料液と試薬層との反応を、ある時間、培養してから基質を定量するに際して、前記第1の組からの電流が所定のしきい値を超えたことを検知してから、前記第2の組からの電流が所定のしきい値を超えるまでの経過時間にしたがって、前記培養時間を変化させるようにしたことを特徴とする請求項7に記載の基質の定量方法。

- 25 1 5. 前記第1の組、第2の組いずれかで、電圧の印加先を一定時間ごとに切り換えることを特徴とする請求項6または7に記載の基質の定量方法。

1 6. 測定試料中の基質と特異的に反応する試薬層を有するバイオセンサと、測定試料と前記試薬層の試薬とを反応させた試料から前記測定試料に含まれる基質の量を求める測定装置とを有し、前記測定装置は、前記測定試料

液と前記試薬層との反応が進行する際の温度を測定する温度測定部と、温度域ごとに異なる、測定値の補正テーブルを複数個有する温度補正データ記憶部とを備えており、前記温度測定部によって測定される温度に応じた補正テーブルを選択し、前記基質の測定値に応じた補正值を算出して、補正をする

5    ことを特徴とする基質の定量方法。

17.    前記バイオセンサは、絶縁基板上の少なくとも一部に形成された対電極、測定電極を含む電極部を有しており、かつ前記測定装置は、前記電極部に電圧を印加して、電極から出力される電流を検知する測定装置であることを特徴とする請求項16に記載の定量方法。

10    18.    バイオセンサに供給される試料液に含まれる基質を、測定装置によって測定する基質の定量方法であって、

前記測定装置は、装置内の温度を測定する温度測定手段を備え、前記基質の測定に先立って得ておいた温度と、前記基質の定量時の温度とから、その温度変化を検出し、この温度変化に基づき、前記基質の測定をするか否かの判定を

15    行うようにしたことを特徴とする基質の定量方法。

19.    基質の測定に先立って得た温度と、前記基質の測定時における温度との温度変化を検出し、その温度変化が所定のしきい値を越える場合には、前記基質の測定を中止するようにしたことを特徴とする請求項18に記載の基質の定量方法。

20    20.    基質の測定に先立つ温度測定は、断続的に行うことを特徴とする、請求項18または19に記載の基質の定量方法。

21.    絶縁基板上の少なくとも一部に形成された対電極、測定電極を含む電極部、当該電極部に供給される試料液と反応する試薬層とを有するバイオセンサと、前記バイオセンサを着脱自在に支持する支持部と当該電極部の各  
25    電極に電圧を印加するための接続端子及び駆動電源とを有する測定装置とを用い、当該駆動電源によって前記電極部に電圧を印加させて出力される電流を検知することによって、当該試料液中に含まれる基質を定量するための基質の定量方法であって、

前記測定装置は、前記支持部に支持された前記バイオセンサの電極部に第

- 1 の電位を第 1 の期間印加し、前記第 1 の期間において前記第 1 の電位を前記電極部に印加した後、前記第 1 の電位を印加することを待機期間の間停止し、前記待機期間の経過後、前記電極部に第 2 の電位を第 2 の期間印加させて出力される電流を測定することにより基質を定量し、前記第 1 の電位は前記第 2 の電位よりも大きいことを特徴とする基質の定量方法。
22. 前記待機期間が、2 秒以上 10 秒より小さいことを特徴とする請求項 21 記載の基質の定量方法。
23. 前記第 1 の電位が、0.1 V 以上 0.8 V 以下であり、かつ前記第 1 の期間が 2 秒以上 10 秒以下であることを特徴とする請求項 22 記載の基質の定量方法。
24. 前記第 2 の電位が、0.05 V 以上 0.6 V 以下であり、かつ前記第 2 の期間が 2 秒以上 10 秒以下であることを特徴とする請求項 23 記載の基質の定量方法。
25. 2 枚の基板の貼り合わせにより、前記基板間に試料液を採取しうる試料供給路を構成し、その試料供給路には、前記両基板の端部に設けた開口を入口として、前記試料液が導入されるよう構成したバイオセンサであって、前記入口を構成する両基板の端部は、前記バイオセンサの平面視において、互いに異なる位置にあることを特徴とするバイオセンサ。
26. 入口を構成する両基板の端部は、前記バイオセンサの平面視において、互いに同形状でありながらも、異なる位置に配置されていることを特徴とする請求項 25 に記載のバイオセンサ。
27. 2 枚の基板の貼り合わせにより、前記基板間に試料液を採取しうる試料供給路を構成し、その試料供給路には、前記両基板の端部に設けた開口を入口として、前記試料液が導入されるよう構成したバイオセンサであって、前記入口を構成する両基板の端部は、前記バイオセンサの平面視において、互いに異なる形状をなしていることを特徴とするバイオセンサ。
28. 前記バイオセンサの平面視において、入口を構成する両基板の端部は、互いに、0.1 mm 以上の距離のずれがあることを特徴とする請求項 25 ～ 27 のいずれかに記載のバイオセンサ。

29. 試料供給路を形成するために、2枚の基板を、その間にスペーサを介在させて貼り合わせたことを特徴とする請求項25～28のいずれかに記載のバイオセンサ。

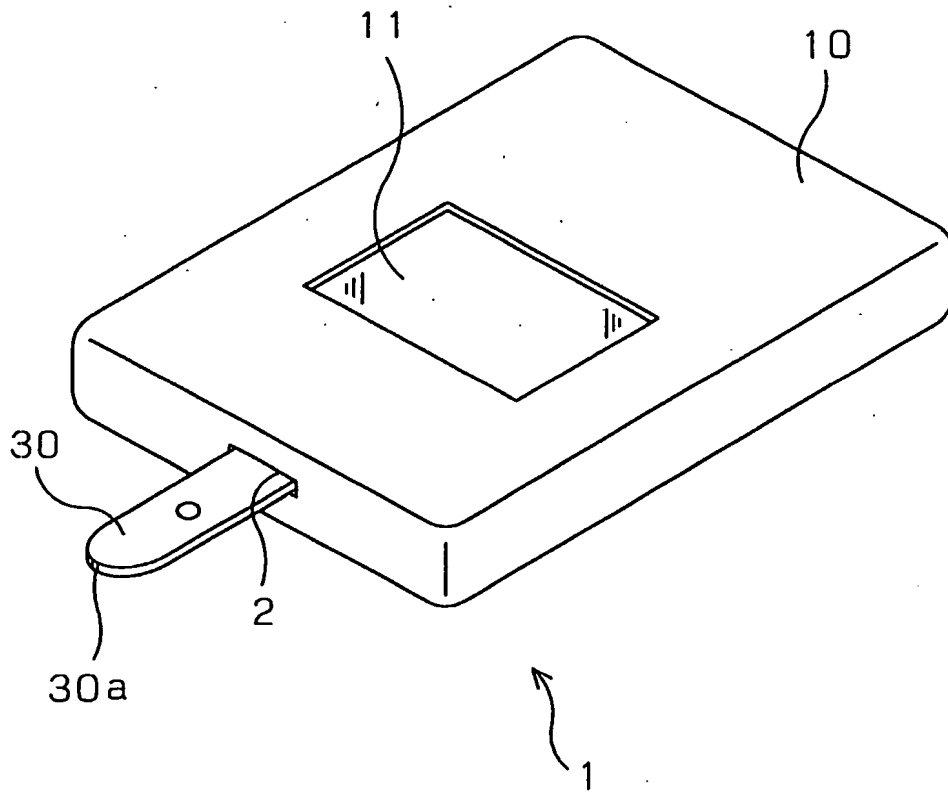
30. スペーサといずれか一方の基板とを一体的に構成したことを特徴とする請求項29に記載のバイオセンサ。

31. 前記供給路内に、試料液を電気化学的に分析するための電極と試薬層とを設けたことを特徴とする請求項25～30のいずれかに記載のバイオセンサ。

32. 前記供給路内の一部に空気孔が形成されていることを特徴とする請求項25～31のいずれかに記載のバイオセンサ。

33. 前記供給路の内面の一部もしくは全面が親水化処理されていることを特徴とする請求項25～32のいずれかに記載のバイオセンサ。

☒ 1



2

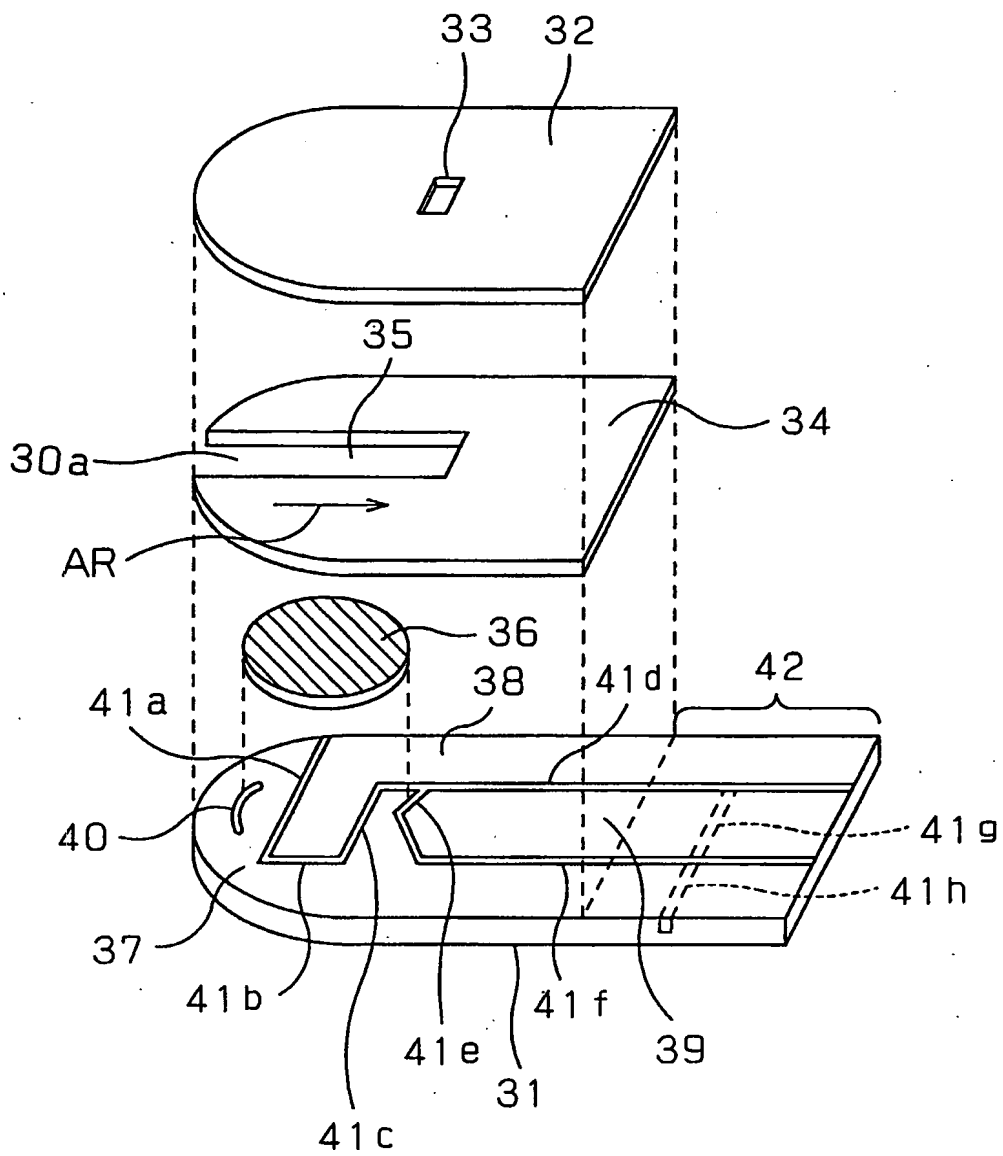
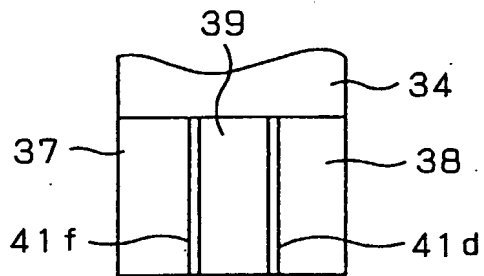


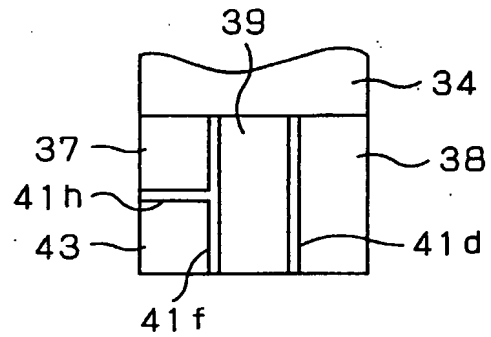


図 3

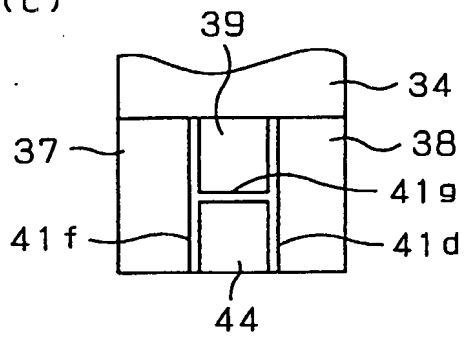
(a)



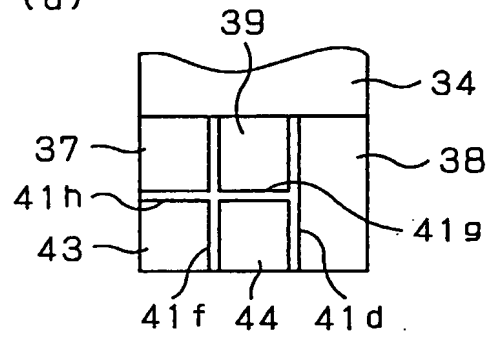
(b)



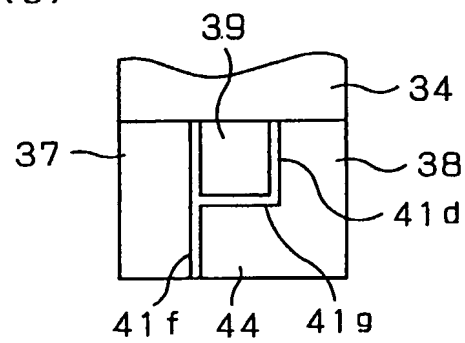
(c)



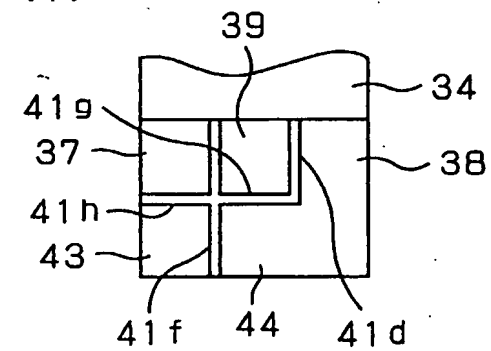
(d)



(e)



(f)



(g)

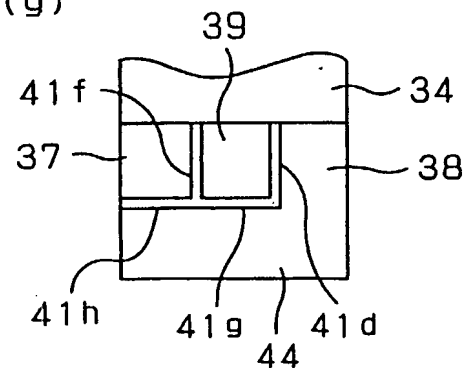


図 4

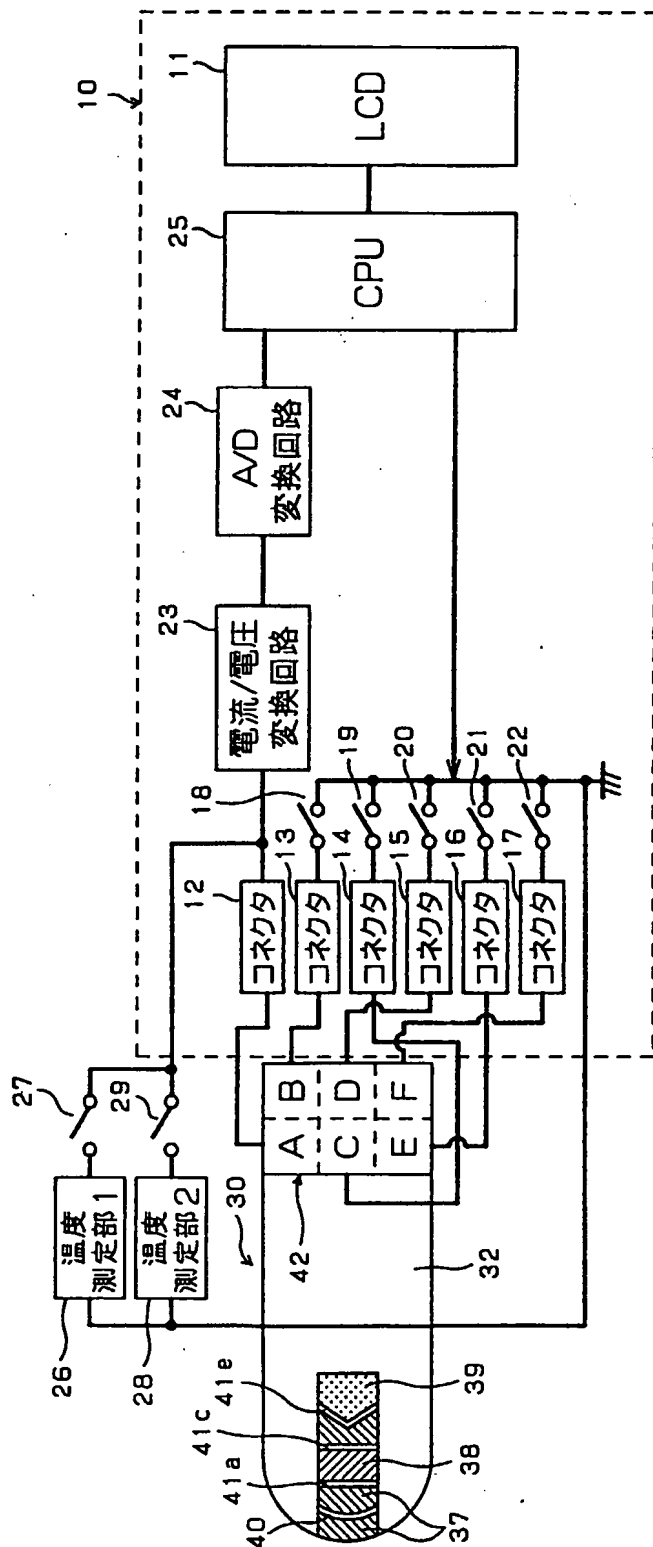


図 5

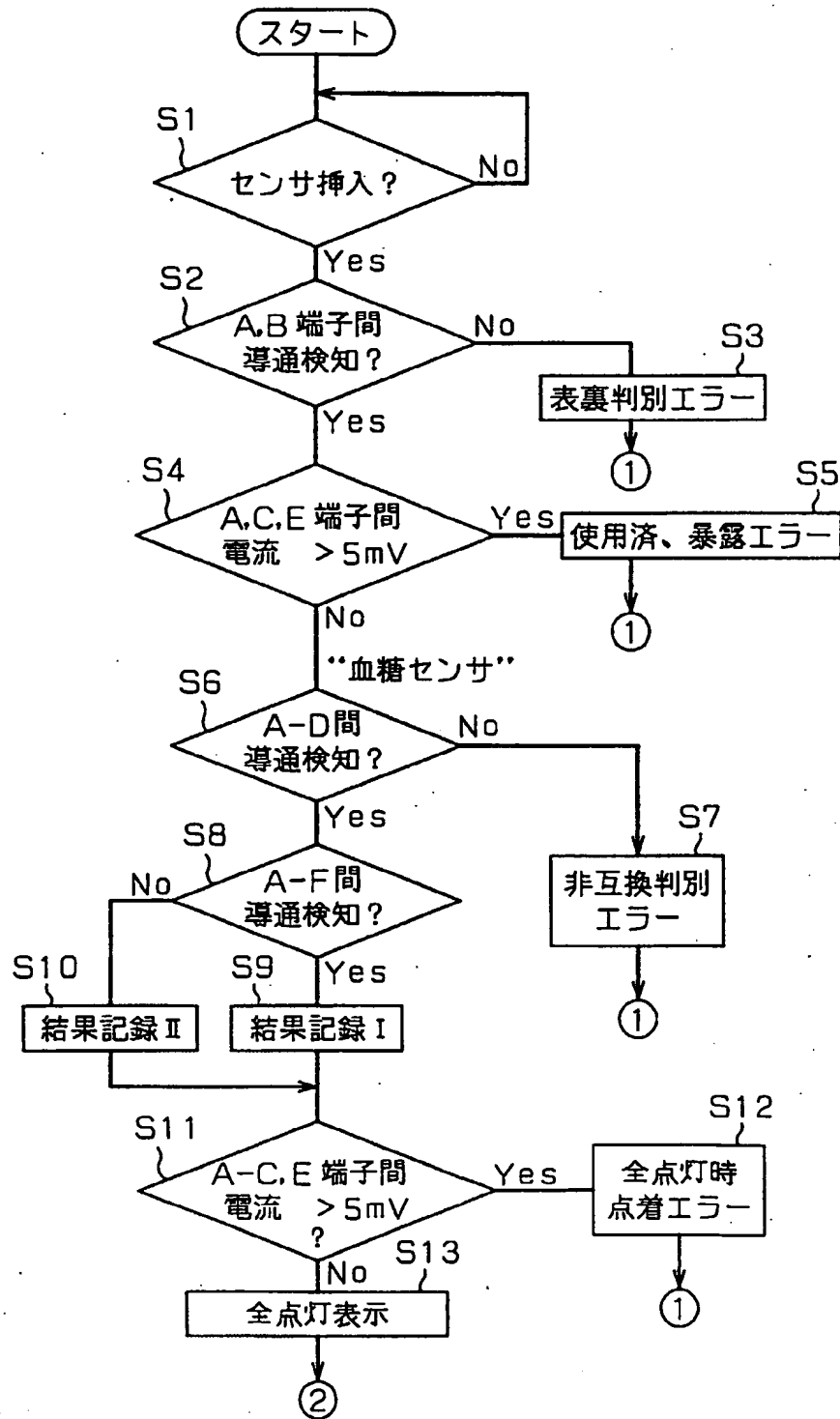


図 6

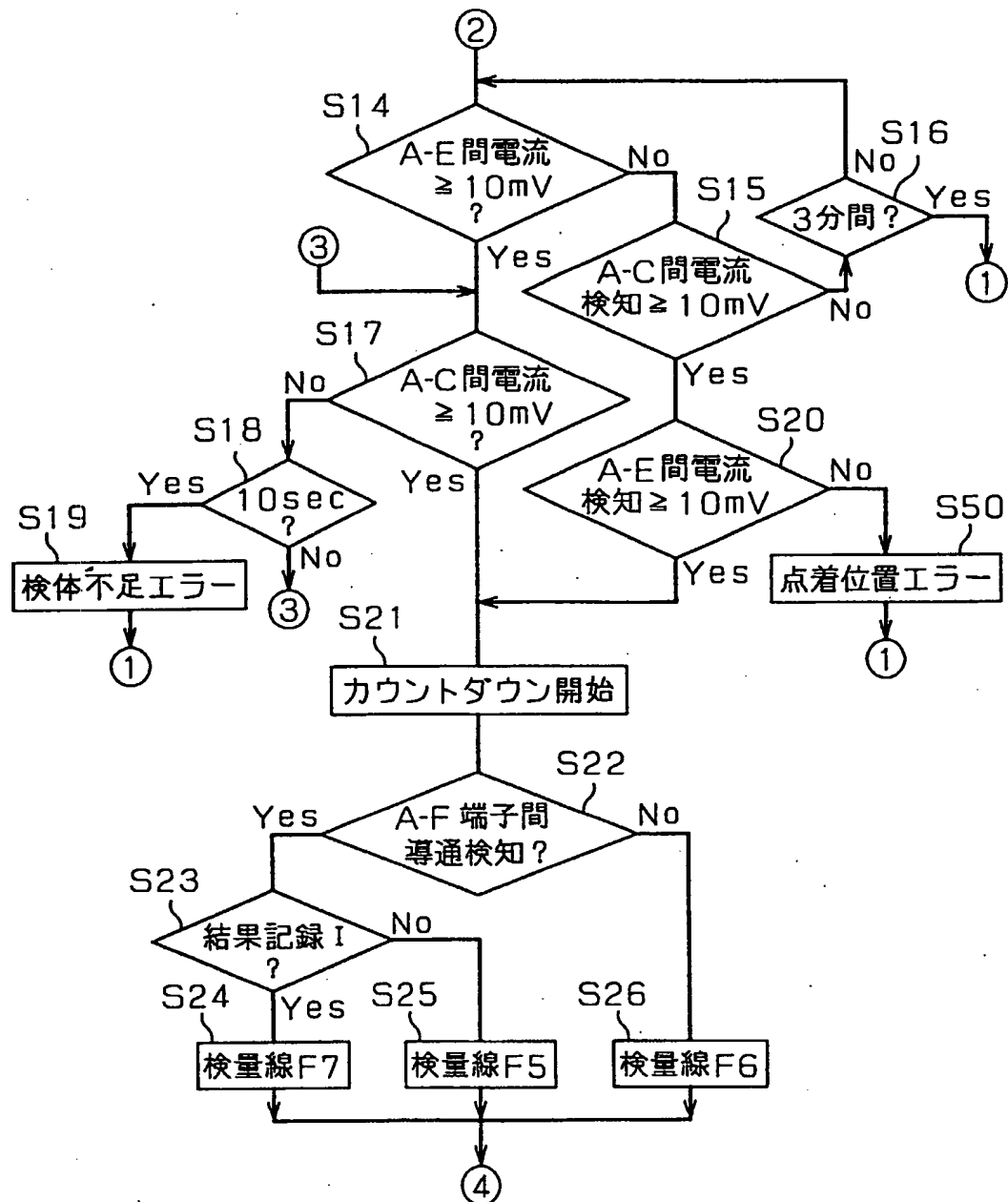


図 7

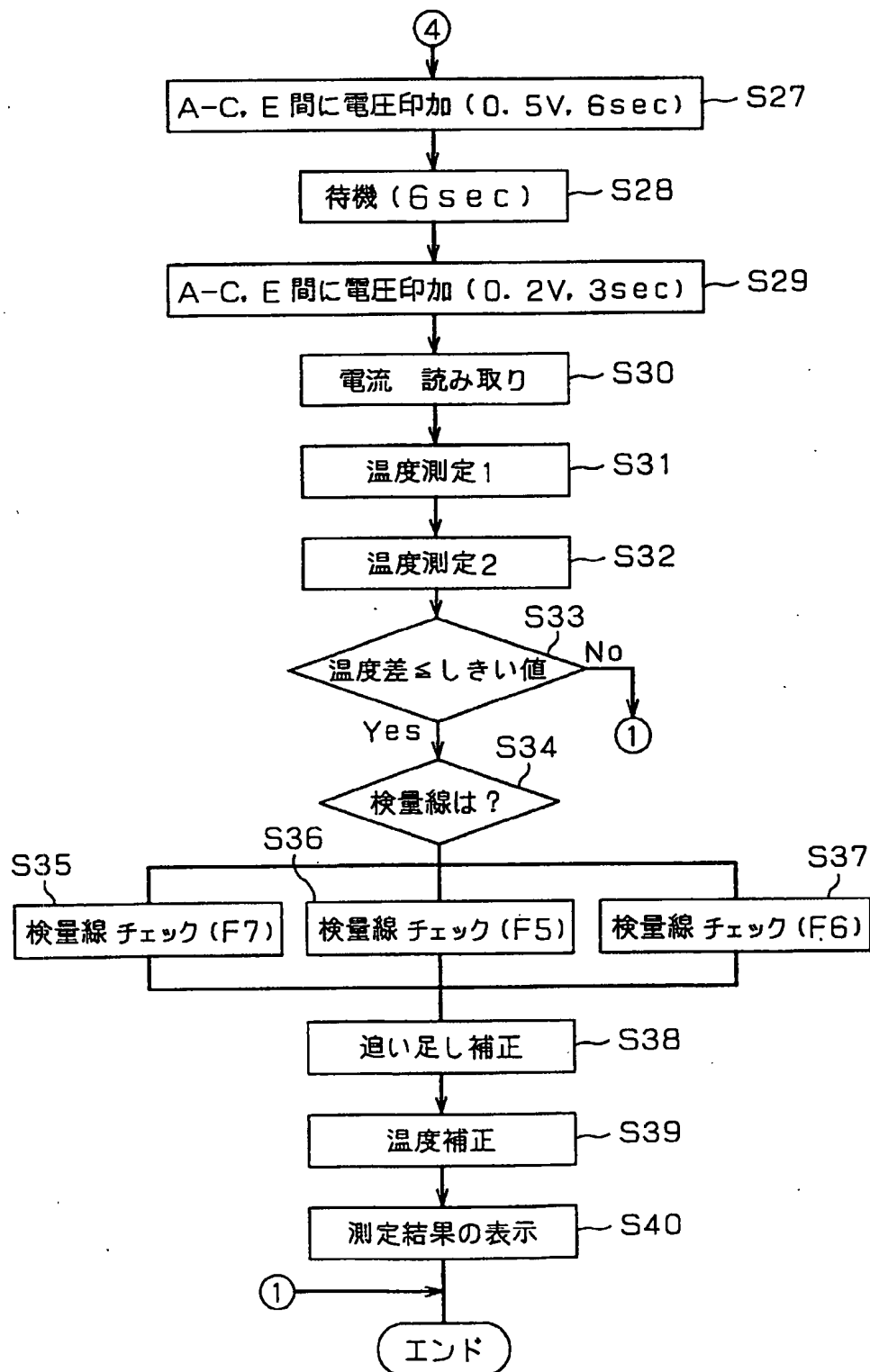
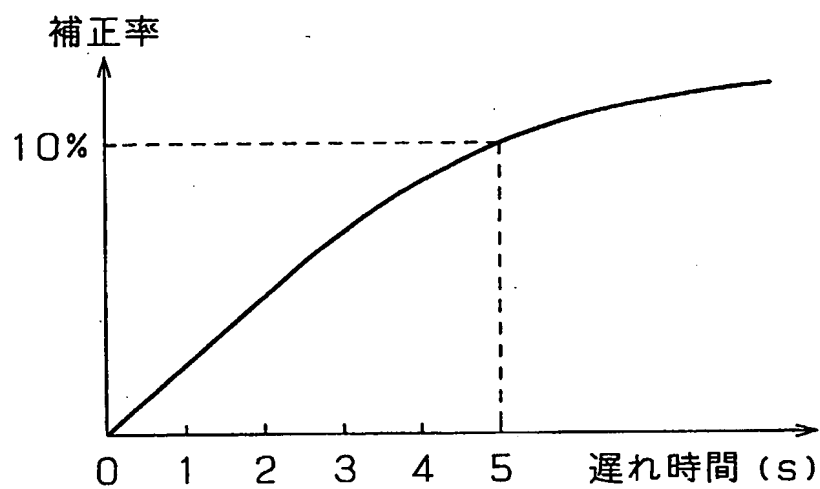


図 8



感度補正テーブル

図 9

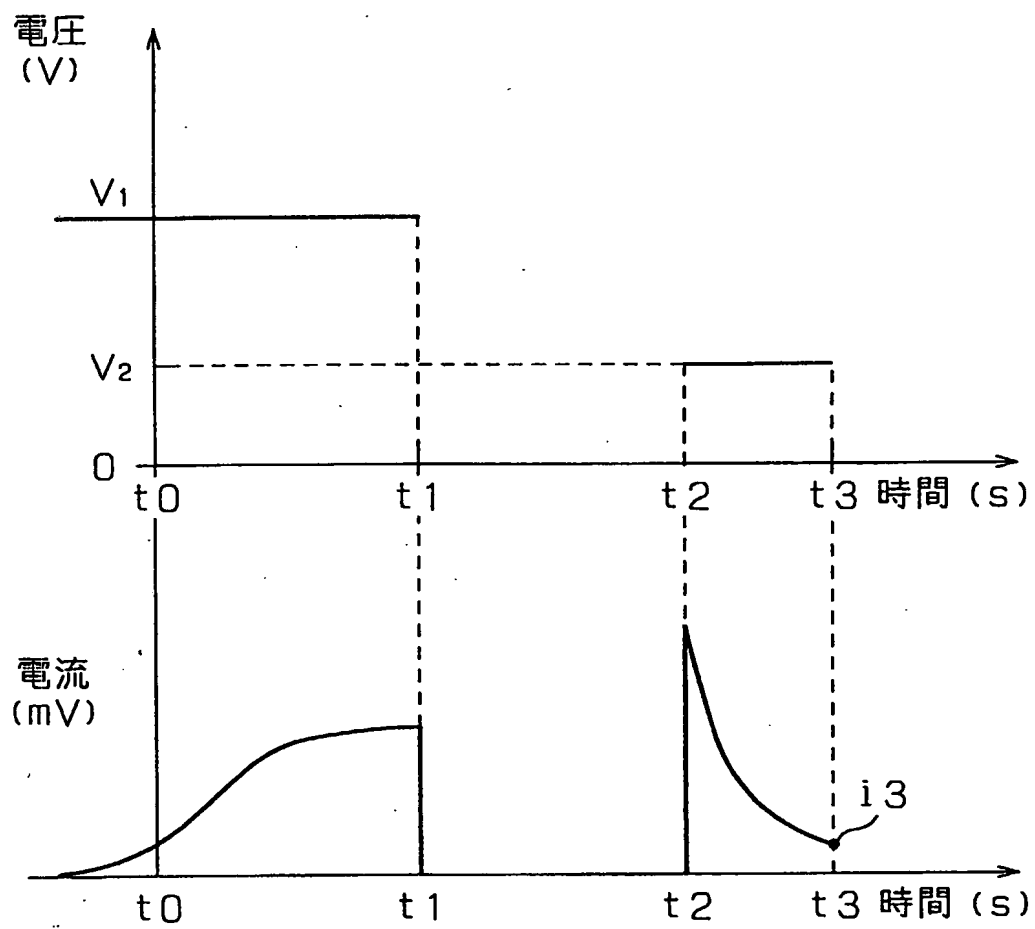


図 10

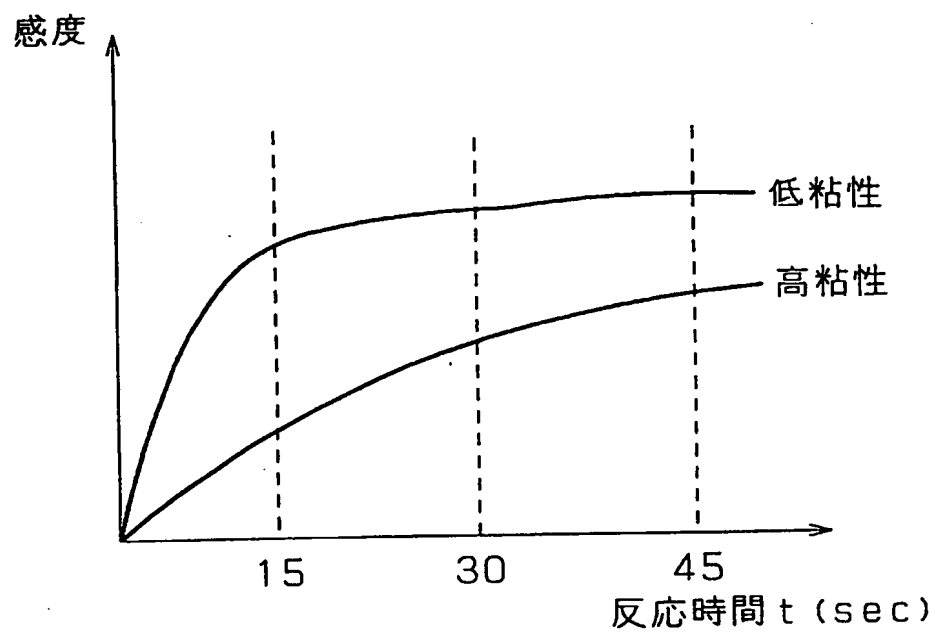




図 11

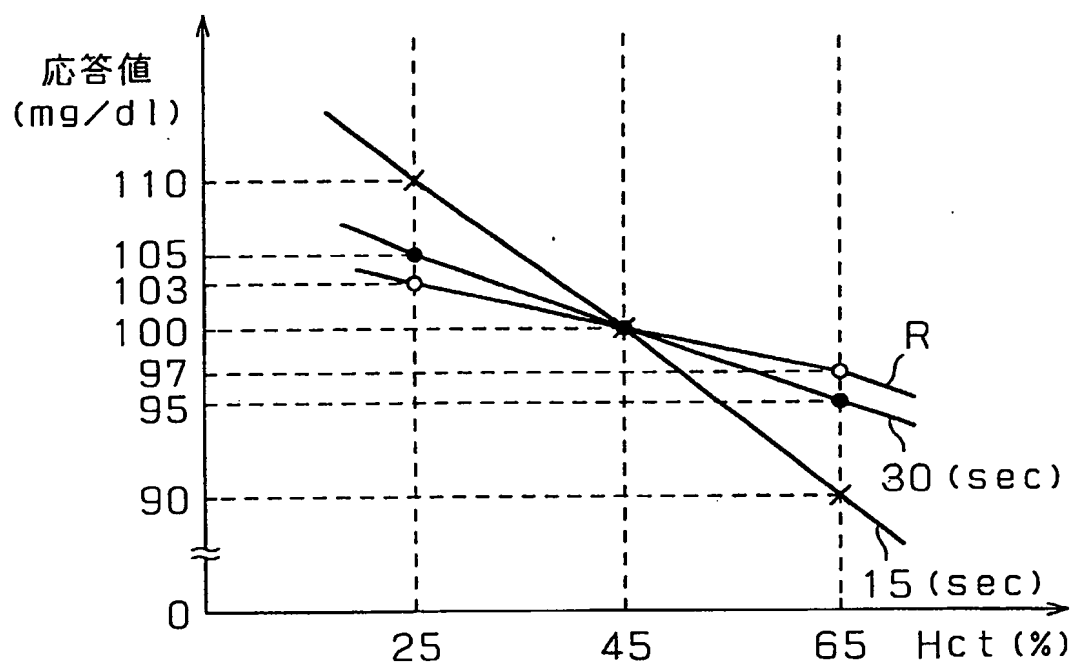


図 1 2

CA  
↙

電流 (mV)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
15	4	4	5	6	1	2	3
25	17	17	18	19	14	15	16
35	30	30	31	32	27	28	29
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
400	685	685	686	687	682	683	684
430	820	820	821	822	817	818	819

図 13

(a)			(b)			(c)		
<10°C>			<15°C>			<20°C>		
T10			T15			T20		
mg/dL	Coefficient (%)		mg/dL	Coefficient (%)		mg/dL	Coefficient (%)	
1	29	-45.1	1	30	-44.0	1	30	-42.9
2	42	-46.2	2	43	-44.9	2	44	-43.7
3	54	-47.2	3	56	-45.8	3	58	-44.4
4	89	-43.2	4	91	-42.1	4	183	-35.4
5	124	-39.2	5	126	-38.4	5	308	-26.4
6	162	-36.5	6	165	-35.6	6	257	-29.2
7	200	-33.7	7	203	-32.8	7	206	-31.9
8	245	-31.3	8	251	-30.2	8	257	-29.2
9	290	-28.9	9	229	-27.6	9	308	-26.4
10	368	-24.3	10	374	-23.6	10	381	-22.8
11	445	-19.7	11	449	-19.5	11	453	-19.2
12			12			12		
13			13			13		

...

図 1 4

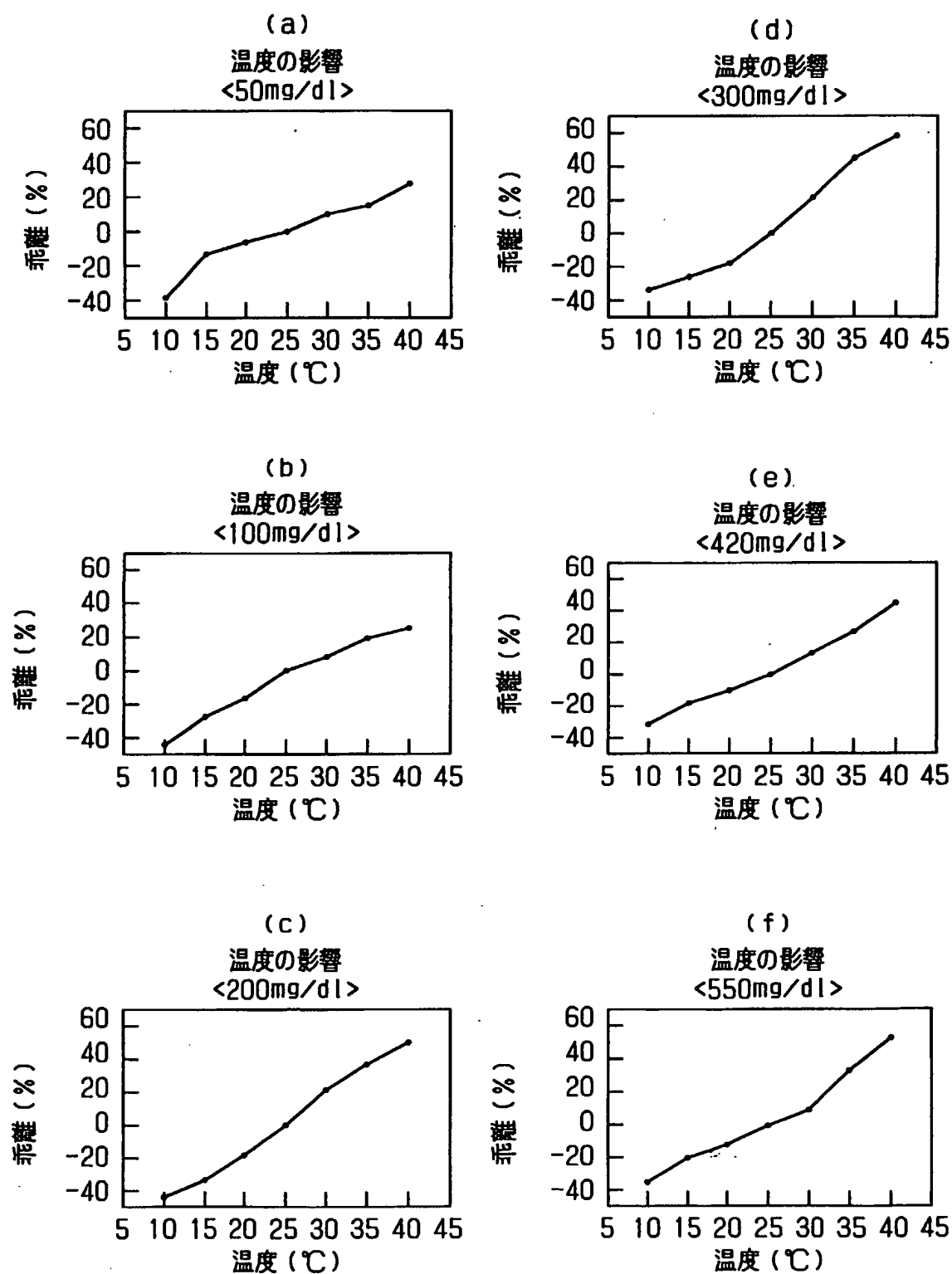


図 15

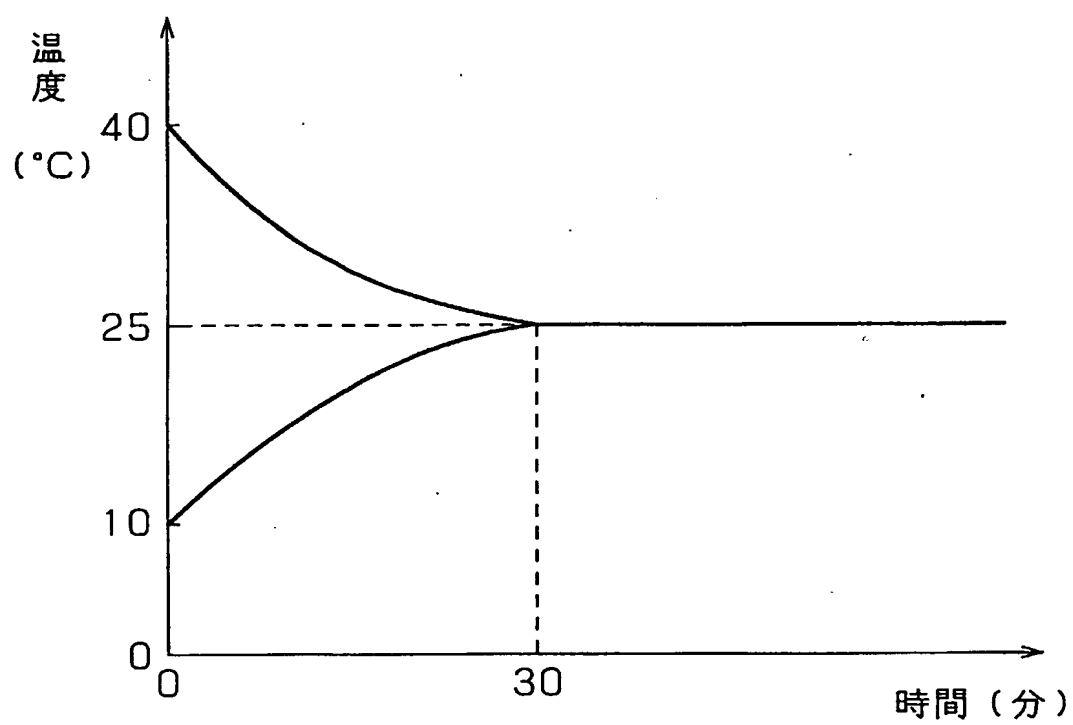


図 16

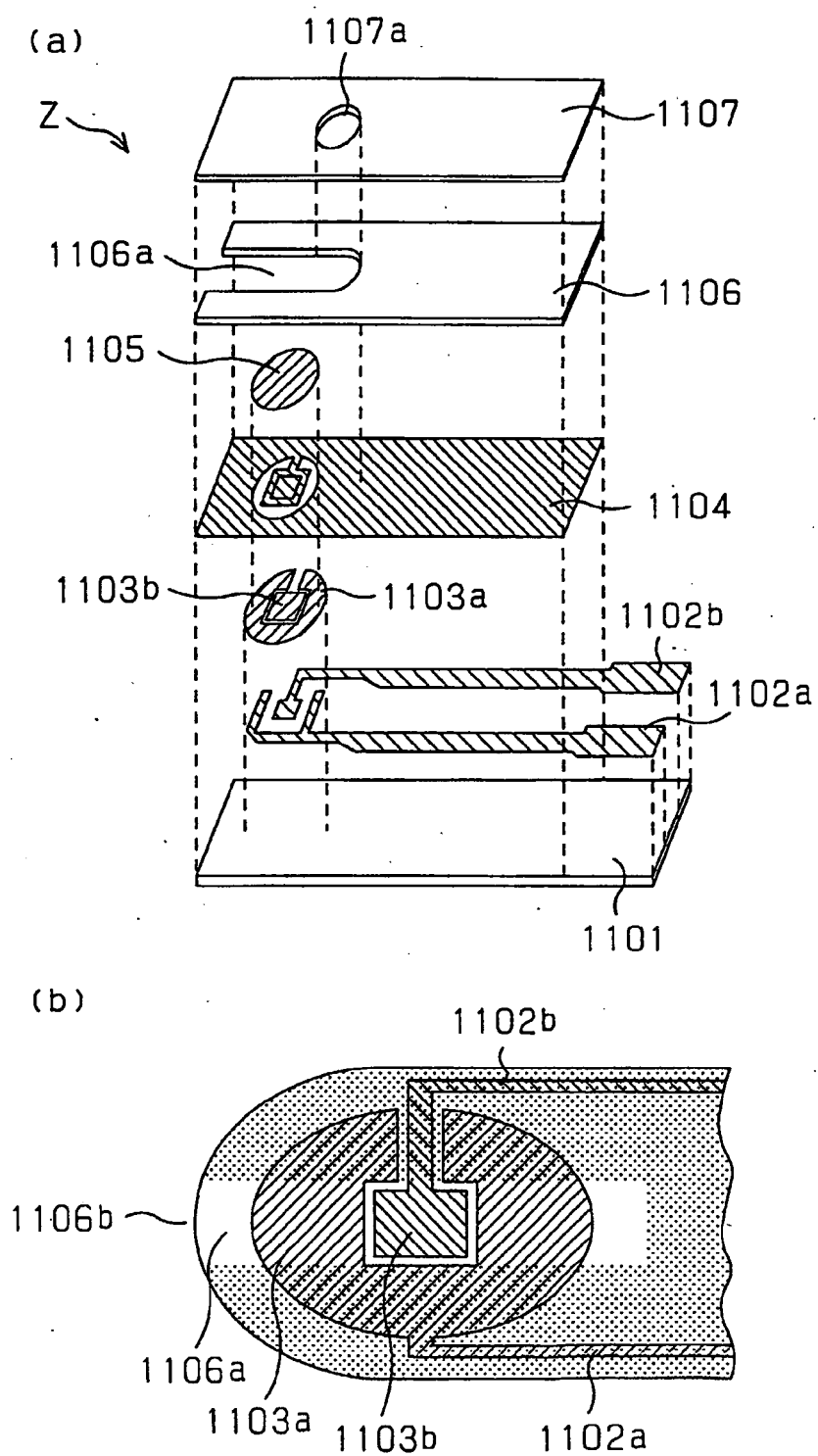
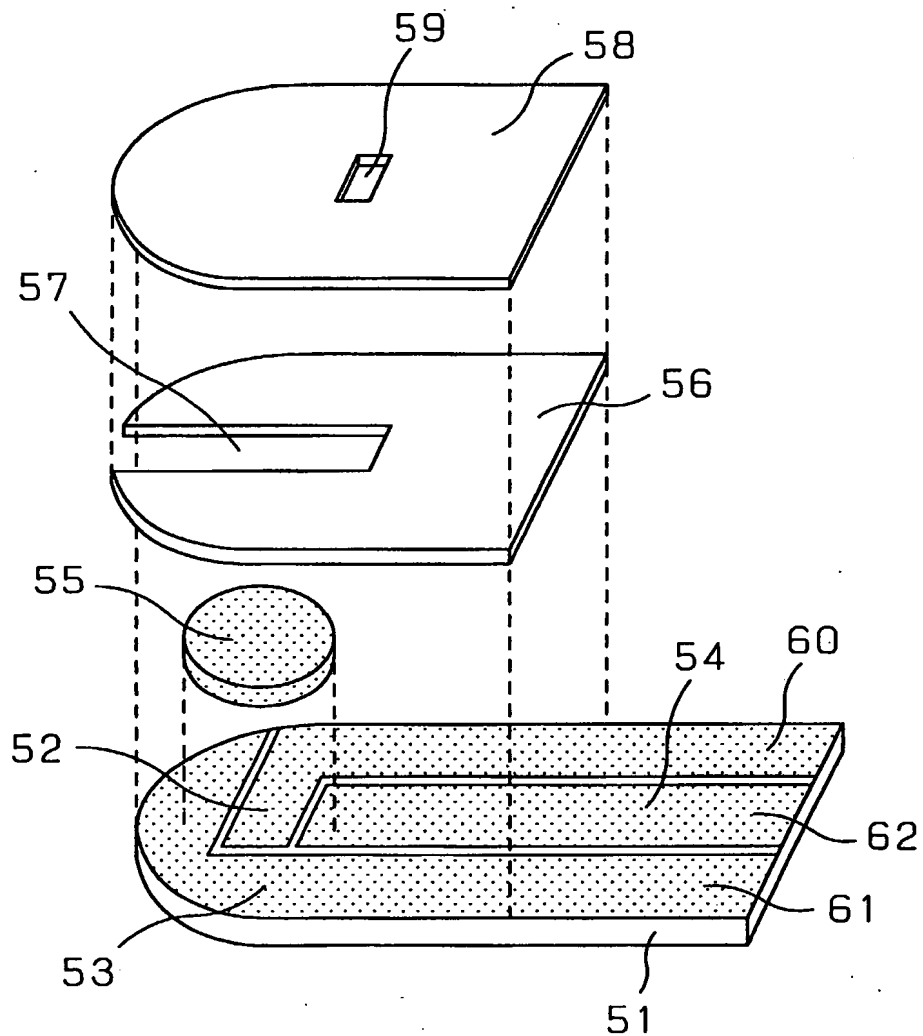


図 17

(a)



(b)

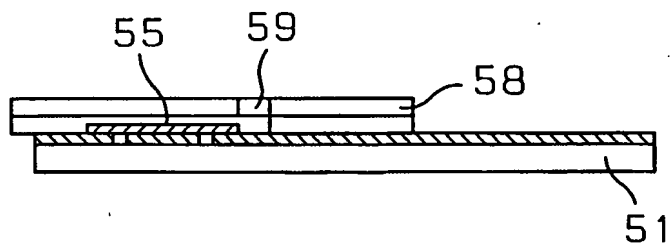


図 18

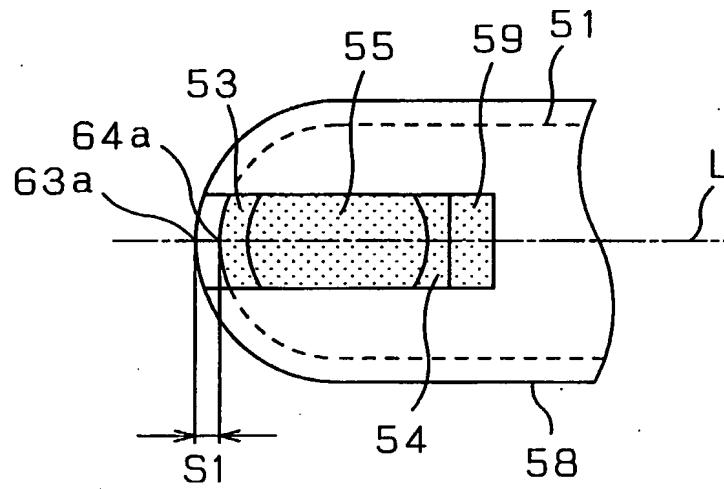
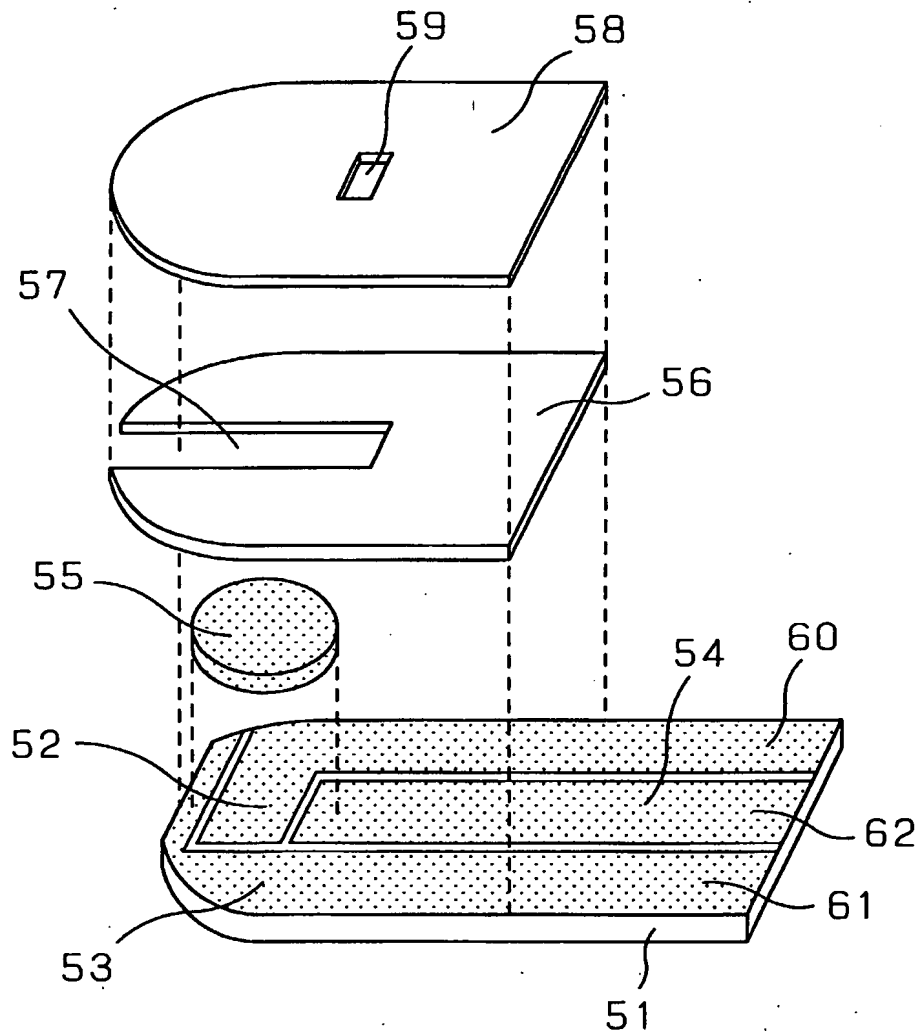




図 19

(a)



(b)

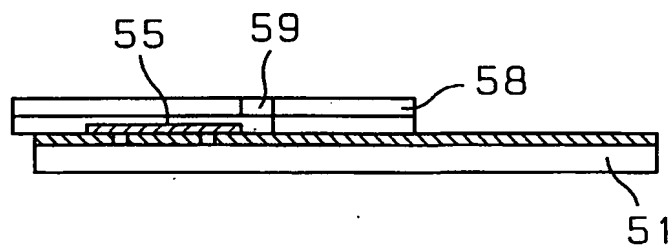


図 20

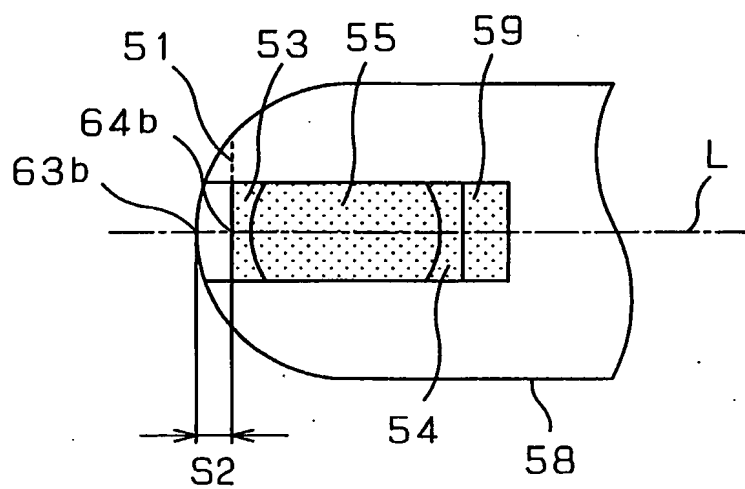


図 21

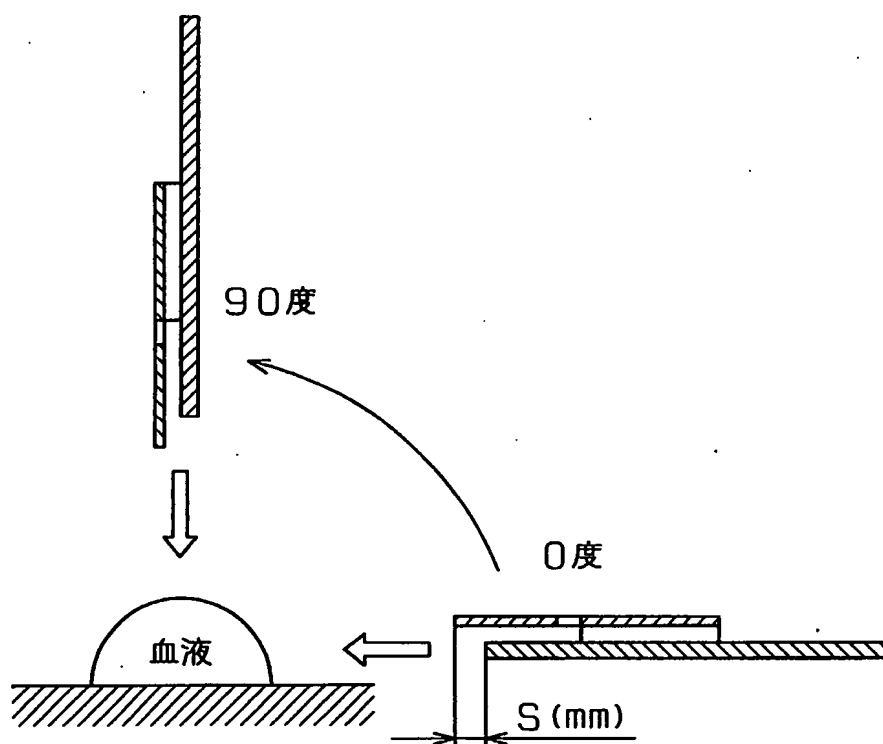
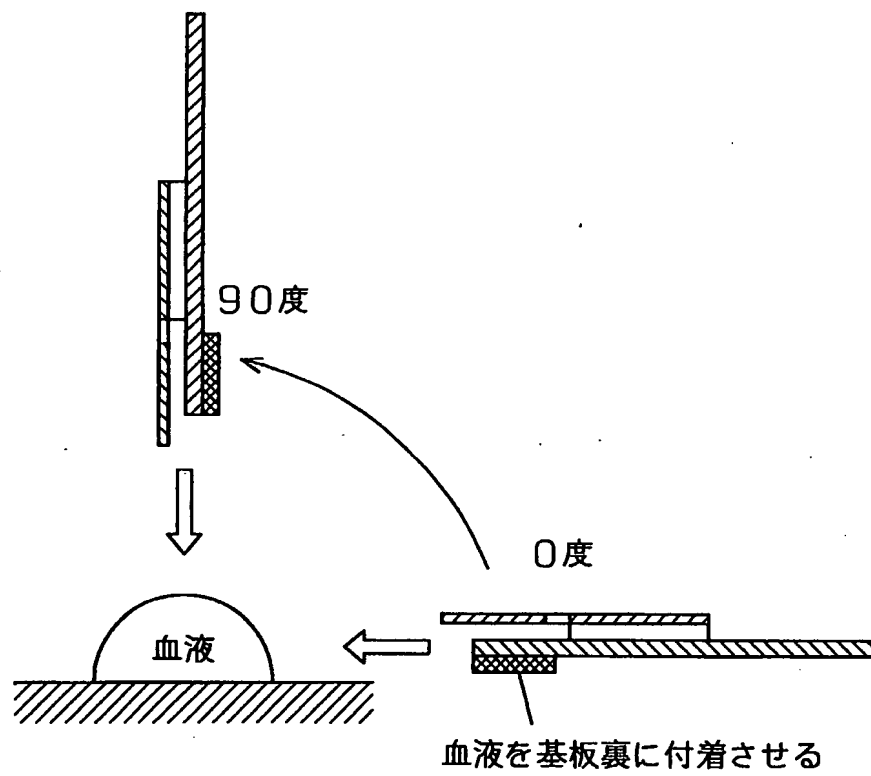


図 22



## 図面の参照符号の一覧表

1	バイオセンサシステム
2	支持部
10	測定装置
11	表示部
12	コネクタ
13	コネクタ
14	コネクタ
15	コネクタ
16	コネクタ
17	コネクタ
18	スイッチ
19	スイッチ
20	スイッチ
21	スイッチ
22	スイッチ
23	電流／電圧変換回路
24	A／D変換回路
25	CPU
26	温度測定部
27	スイッチ
28	温度測定部
29	スイッチ
30	バイオセンサ
30a	試料点着部
31	絶縁性の基板
32	絶縁性の基板
33	空気孔
34	スペーサ

3 5	試料供給路
3 6	試薬層
3 7	対電極
3 8	測定電極
3 9	検知電極
4 0	スリット
4 1 a	スリット
4 1 b	スリット
4 1 c	スリット
4 1 d	スリット
4 1 e	スリット
4 1 f	スリット
4 1 g	スリット
4 1 h	スリット
4 2	識別部
4 3	補正部
4 4	補正部
5 1	第 1 の絶縁性基板
5 2	測定電極
5 3	対電極
5 4	検知電極
5 5	試薬層
5 6	スペーサ
5 7	試料供給路
5 8	第 2 の絶縁性基板
5 9	空気孔
6 0	リード部
6 1	リード部
6 2	リード部

6 3 a	交点
6 3 b	交点
6 4 a	交点
6 4 b	交点
1 1 0 1	絶縁性基板
1 1 0 2 a	対電極用リード
1 1 0 2 b	測定電極用リード
1 1 0 3 a	対電極
1 1 0 3 b	測定電極
1 1 0 4	レジスト
1 1 0 5	試薬層
1 1 0 6	スペーサ
1 1 0 6 a	試料供給路
1 1 0 6 b	試料供給路の入口
1 1 0 7	カバー
1 1 0 7 a	空気孔

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10525

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> G01N27/327

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>7</sup> G01N27/327

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6071391 A (NOK Corporation), 06 June, 2000 (06.06.2000), Fig. 15; column 13, line 36 to column 16, line 56	1,3-5
Y	Fig. 15; column 13, line 36 to column 16, line 56 & JP 11-108879 A	2
Y	US 6004441 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 21 December, 1999 (21.12.1999), Fig. 1; column 2, line 39 to column 3, line 48 & JP 9-189675 A	2
X	EP 732406 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 18 September, 1996 (18.09.1996), Figs. 3 to 9; abstract	6,15
A	Figs. 3 to 9; abstract & JP 8-320304 A & US 5650062 A & CA 2153350 A	7-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 January, 2002 (21.01.02)

Date of mailing of the international search report  
29 January, 2002 (29.01.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10525

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 878713 A (Bayer Corporation), 18 November, 1998 (18.11.1998), Fig. 1; abstract Fig. 1; abstract & JP 10-318963 A      & AU 9864919 A & NZ 329792 A      & CA 2236314 A	16,17 18-20
X	JP 11-304748 A (Omron Corporation), 05 November, 1999 (05.11.1999), Figs. 8 to 10; Par. Nos. [0067] to [0069], [0103], [0104] (Family: none)	21-33
A	EP 539814 A (Siemens Aktiengesellschaft Wittelsbacherplatz), 16 October, 1992 (16.10.1992), Full text & JP 5-215712 A	21-24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/10525

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1 to 5 relate to a detection to check whether a biosensor is inserted in a specified direction or not.

Claims 6 to 15 relate to a method for quantifying a substrate by using a biosensor with a detection electrode.

Claims 16 to 20 relate to a method for quantifying a substrate by using a biosensor with a variation in temperature at the time of measurement taken into account.

Claims 21 to 24 relate to a method for quantifying a substrate by using a biosensor with a plurality of DC voltage application steps to reduce the effect of viscosity of a specimen.

Claims 25 to 33 relate to a biosensor having a substrate and a cover with different positions and shapes so as to satisfactorily supply specimen liquid.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> G01N27/327		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> G01N27/327		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2002年 日本国登録実用新案公報 1994-2002年 日本国実用新案登録公報 1996-2002年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 6071391 A (Nok Corporation) 2000.06.06, 図15, 第13カラム第36行~第16カラム第56行	1, 3-5
Y	図15, 第13カラム第36行~第16カラム第56行 & JP 11-108879 A	2
Y	US 6004441 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.) 199 9.12.21, 図1, 第2カラム第39行~第3カラム第48行 & JP 9-189675 A	2
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	21.01.02	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	2J 3010
日本国特許庁 (ISA/JP)	黒田 浩一	
郵便番号100-8915	電話番号 03-3581-1101	内線 3250
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP 732406 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.) 1996. 09. 18, 図3-9, abstract 図3-9, abstract & JP 8-320304 A & US 5650062 A & CA 2153350 A	6, 15 7-14
X A	EP 878713 A (Bayer Corporation) 1998. 11. 18, 図1, abstract 図1, abstract & JP 10-318963 A & AU 9864919 A & NZ 329792 A & CA 2236314 A	16, 17 18-20
X	JP 11-304748 A (オムロン株式会社) 1999. 11. 05, 図8-10, 【0067】-【0069】, 【0103】, 【0104】 (ファミリーなし)	21-33
A	EP 539814 A (SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT Wittelsbacherplatz) 19 92. 10. 16, 全文 & JP 5-215712 A	21-24

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項1-5は、バイオセンサが所定の方向に挿入されたかどうかを検知することに関するものである。

請求項6-15は、検知電極を有するバイオセンサを用いた基質の定量方法に関するものである。

請求項16-20は、測定時の温度変動を考慮した、バイオセンサを用いた基質の定量方法に関するものである。

請求項21-24は、試料の粘性の影響を低減する目的で、複数の電圧印加ステップを有するバイオセンサを用いた基質の定量方法に関するものである。

請求項25-33は、試料液がうまく供給されるように、基板とカバーの位置もしくは形状を異ならせたバイオセンサに関するものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。